ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 12

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'IMMUNOPATHOLOGIE CHEZ LE CHEVAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Université)

présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

DIALLO ADAMA

né vers 1953 à Zignasso (République du Mali)

Jury

Président : Madame ENJALBERT, Professeur à L'Université Paul-Sabatier

Assesseurs : Monsieur BODIN : Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

Monsieur GUELFI: Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543924_0045

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
ANNÉE 1981 N° 12

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'IMMUNOPATHOLOGIE CHEZ LE CHEVAL

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Université)

présentée et soutenue publiquement en 1981
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
par

DIALLO ADAMA

né vers 1953 à Zignasso (République du Mali)

Jury

Président : Madame ENJALBERT, Professeur à L'Université Paul-Sabatier

Assesseurs : Monsieur BODIN : Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

Monsieur GUELFI: Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur . . . . . M. LAUTIE
Directeurs honoraires . . . . . M. PONS
M. FLORIO
Professeurs Honoraires . . . . . M. BRIZARD
M. BERTHELON
M. SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire . . . M. GODFRAIN
Professeur sans chaire . . Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire . . . M. RICO
Professeur sans chaire . . M. BRAUN
Maître-Assistant . . . M. BENARD

Physique biologique et médicale
Chimie Biologique et médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire . . . . M. PAVAUX
Maître-Assistant . . . . M. LIGNEREUX
Maître-Assistant . . . . M. SAUTET

Anatomie descriptive - Extérieur
Anatomie appliquée - Tératologie

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire . . . . M. RUCKEBUSCH
Professeur sans chaire . . . M. FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé . . . M. TOUTAIN

Physiologie - Thérapeutique et
Pharmacodynamie

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire . . . M. VAN HAVERBEKE
Professeur sans chaire . . . M. CABANIE
Maître Assistant Agrégé . . . M. MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET D'INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire . . . . M. LABIE
Maître-de Conférences . . . M. EECHKOUTTE
Maître-Assistant . . . . Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des Denrées alimentaires d'Origine Animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire . . . . M. DORCHIES
Maître-de Conférences . . . M. FRANC
Maître-Assistant . . . . M. DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire . . . . M. LESCURE
Maître de Conférences . . . M. GUELFI

Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire . . . M. TOURNUT
Maître de Conférences . . . M. BEZILLE
Maître-Assistant . . . M. JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail
et des Animaux de Basse-Cour - Clinique
Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire . . . . M. CAZIEUX
Maître-Assistant Agrégé . . . M. GENEVOIS
Maître-Assistant . . . . M. AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie
Chirurgicale - Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire . . . . M. FERNEY
Professeur sans chaire . . . M. ROYAL
Maître-Assistant Agrégé . . . M. TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique - Pathologie
de la Reproduction - Obstétrique - Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire . . . . . M. CHANTAL
Maître de Conférences . . . M. GANIERE
Maître-Assistant . . . . M. PICAVET

Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire . . . M. LAUTIE

Maître-Assistant . . . M. PELLERIN

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire . . . . . M. QUEINNEC
Professeur sans chaire . . . . M. DARRE
Maître-Assistant . . . . . Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée
Hygiène Générale - Zootechnie - Elevage
Economie Générale et des Productions Animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire . . . . . M. FALIU
Professeur sans chaire . . . M. GRIESS

Botanique appliquée et bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. Les Professeurs **ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A Toute ma famille

A mes amis

A Notre Président de Thèse,

Madame le Professeur ENJALBERT , de l'Université Paul-Sabatier
qui nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence
de notre Jury de thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur BODIN, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de
Toulouse, qui nous a suggéré ce travail et nous a guidé
dans son accomplissement.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GUELFI, de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse,
qui nous a fourni des renseignements pour l'accomplissement
de ce travail et qui a bien voulu siéger dans notre jury de
thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

P L A N

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	
Quelques éléments sur le système immunitaire du cheval et mécanismes généraux immunopathologiques.	3
CHAPITRE I : Quelques éléments sur le système immunitaire du cheval	4
A) Système immunitaire des êtres supérieurs	4
B) Les immunoglobines du cheval	4
B.1.- Classification des Ig du cheval	6
B.2.- Le taux des Ig.	7
B.3.- Les propriétés fonctionnelles des différentes Ig du cheval	8
C) L'immunité chez le poulain	8
CHAPITRE II : Les mécanismes immunopathologiques généraux	11
A) L'hypersensibilité	11
A.1.- Définition	11
A.2.- Hypersensibilité spécifique (Classification ancienne, classification nouvelle)	11 12
A.3.- Hypersensibilité non spécifique	17
B) Les maladies auto-immunes	18
B.1.- Définition	18
B.2.- Mécanismes d'apparition des Ac et des lymphocytes dirigés contre les déterminants des cellules propres de l'organisme	18
B.3.- Critères pour le diagnostic d'une maladie auto-immune	19
C) Les immunodéficiences	20
DEUXIEME PARTIE	
Quelques maladies et affections du cheval à composante immunopathologique	22

Pages

CHAPITRE III : La fluxion périodique des yeux du cheval 23
A) Définition et synonymie 23
B) Etiopathogénie 24
B.1.- Les théories abandonnées 24
B.2.- Les théories généralement admises aujourd'hui 25
C) Conclusion 29

CHAPITRE IV : Les maladies respiratoires chroniques du cheval 31
A) Définition 31
A.1.- La bronchiolite chronique 31
A.2.- La bronchite chronique 31
A.3.- Les bronchiolites et les bronchites chroniques asthmatiformes 32
A.4.- La bronchite ou la bronchiolite chroniques avec emphysème pulmonaire 32
A.5.- La bronchite ou la bronchiolite chroniques asthmatiformes avec emphysème pulmonaire 32
A.6.- L'emphysème pulmonaire 32
B) Mécanismes de défense de l'appareil respiratoire 34
B.1.- Le réflexe de toux et l'appareil respiratoire 34
B.2.- Le système immunologique 34
C) L'étude lésionnelle des maladies respiratoires chroniques du cheval 36
D) L'étiopathogénie 36
E) Conclusion 39

CHAPITRE V : L'ictère hémolytique du poulain nouveau-né 41
A) Définition 41
B) Clinique 41
C) Ethiopathogénie 42
C.1.- Les groupes sanguins des chevaux 42
C.2.- Sensibilisation de la jument 43
C.3.- Pathogénie de l'anémie 44
D) Diagnostic 44
E) Traitement 45
F) Prophylaxie 45

CHAPITRE VI : L'anémie hémolytique auto-immune 47
A) Définition 47
B) Clinique 47
C) Etiopathogénie 49
C.1.- La sérologie 49
C.2.- Le mode d'action des Ac anti-GR 50
C.3.- Le mode de formation des Ac anti-GR 50
D) Traitement 50

CHAPITRE VII : L'anémie infectieuse des équidés 52
A) Définition 52
B) Symptomes 52
B.1.- Forme aiguë 52
B.2.- Forme chronique 53
B.3.- Forme fruste et inapparente 53
C) Lésions 53
D) Pathogénie 55
D.1.- Persistance de la virémie 55
D.2.- L'hypergammaglobulinémie et la lymphocytose 55
D.3.- L'anémie 57
D.4.- L'hépatite 58
D.5.- La glomérulonéphrite 59
E) Diagnostic 61
F) Traitement 61
G) Prophylaxie 61

CHAPITRE VIII : Les immunodéficiences primitives chez le cheval 63
A) Définition 63
B) L'immunodéficience combinée 64
B.1.- Description 64
B.2.- Mode d'apparition de l'immunodéficience combinée 66
B.3.- Mode de transmission de l'anomalie 68
C) L'agammaglobulinémie 69
D) La déficience en Ig M 69
E) Diagnostic différentiel des immunodéficiences chez le cheval 69
F) Traitement 70
G) Intérêt de l'étude des immunodéficiences primitives 71

CONCLUSION 74

BIBLIOGRAPHIE 76

INTRODUCTION

" Il faut recueillir des faits pour
construire la Science "
Cl. BERNARD

L'immunologie peut être définie comme étant la Science de la " reconnaissance du soi et du non soi ", c'est à dire des mécanismes permettant le maintien de l'organisme dans un état privilégié. Si les phénomènes immunitaires sont connus depuis l'antiquité, on ne s'est préoccupé, pendant très longtemps, que de leur aspect protecteur afin de pouvoir mieux le favoriser par utilisation de vaccins, de sérums. Cependant, la réponse immunitaire n'est pas toujours favorable. C'est à RICHET et PORTIER (63) que l'on doit la première description, en 1902, d'un aspect défavorable de l'immunité : l'anaphylaxie. Ensuite, en 1906, VON PIRQUET (63) définit le concept d'état d'allergie, état qui se manifeste par une sensibilité accrue aux antigènes. Petit à petit, au fur et à mesure qu'on appréhendait mieux divers mécanismes physicochimiques et biologiques, s'est développée, à l'intérieur de l'immunologie, une autre discipline : l'immunopathologie. Cette dernière peut être définie comme étant "l'étude des lésions et des réactions défavorables observées dans un organisme à la suite de la mise en jeu de mécanismes d'ordre immunologique et l'étude de ces mécanismes eux-mêmes " (123).

En médecine de l'homme, bon nombre de syndromes sont connus aujourd'hui comme résultant de processus immunopathologiques. Par contre, en médecine vétérinaire, nos connaissances sont encore bien minimes. Cette méconnaissance n'est pas due au fait que l'animal est moins enclin à avoir des désordres immunologiques, mais plutôt, parce que les examens de biologie clinique sont moins poussés en pratique vétérinaire.

Dans la présente étude, nous exposerons quelques affections et maladies du cheval dont l'étiopathogénie semble comporter une composante immunologique, à savoir : la fluxion périodique, les maladies respiratoires

chroniques, l'ictère hémolytique du poulain nouveau-né, l'anémie hémolytique auto-immune, l'anémie infectieuse des équidés, les immunodéficiences. Dans l'état actuel de nos connaissances, il ne saurait être question de qualifier d'exhaustive cette énumération.

Nous avons conçu notre travail en deux grandes parties :

- Dans la première partie, nous évoquons brièvement quelques élément du système immunitaire du cheval et les mécanismes généraux immunopathologique

- Dans la deuxième partie, nous abordons l'étude des affections citées plus haut en essayant plutôt de mettre en relief l'aspect immunologique

P R E M I E R E P A R T I E

QUELQUES ELEMENTS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE DU CHEVAL ET MECANISMES GENERAUX IMMUNOPATHOLOGIQUES

CHAPITRE 1

QUELQUES ELEMENTS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE DU CHEVAL

A/ Système immunitaire des êtres supérieurs

Chez les êtres supérieurs, la défense de l'intégrité de l'organisme repose principalement sur les lymphocytes et les cellules phagocytaires. Toutes ces cellules dérivent de cellules souches mésenchymenteuses de la moelle osseuse (voir schéma 1). On distingue deux types de lymphocytes : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Ils acquièrent leur différenciation par passage dans les organes lymphoïdes dits primaires :-le thymus pour les lymphoïdes T

-la bourse de Fabricius chez les oiseaux, mais des équivalents (encore mal définis) chez les mammifères pour les lymphocytes B.

Ensuite, ces lymphocytes vont coloniser d'autres organes lymphoïdes qualifiés de secondaires (rate, ganglions lymphatiques, plaques de Peyer).

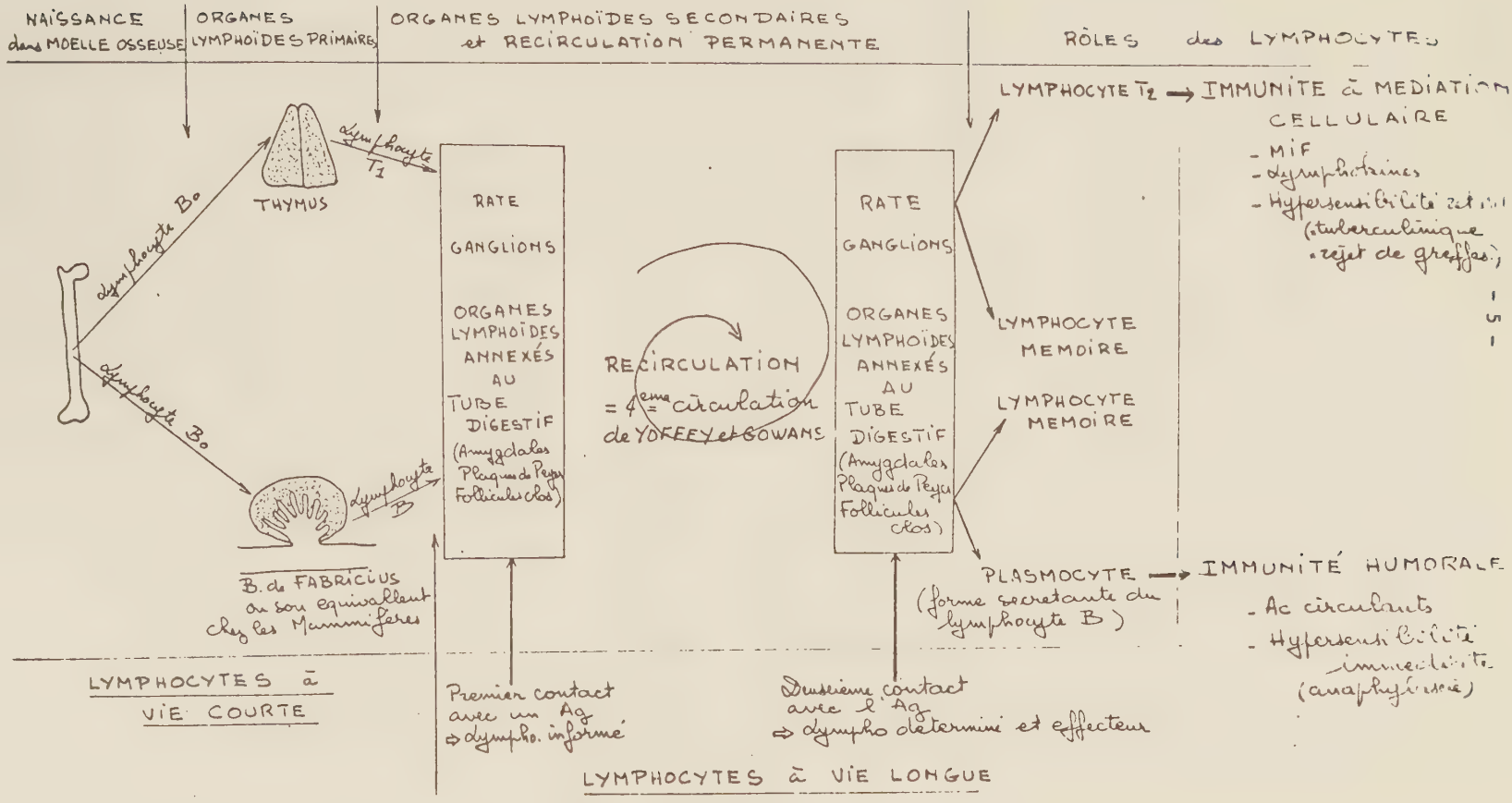
Les lymphocytes B, après transformation en plasmocytes sous l'action d'un antigène donné, produisent des anticorps et sont donc responsables de l'immunité humorale. Quant aux lymphocytes T, ils sont responsables :

- de la reconnaissance spécifique de l'antigène,
- de la réponse à médiation cellulaire,
- de la coopération cellulaire avec les macrophages et les lymphocytes B grâce à des médiateurs chimiques qu'ils secrètent.

B/ Les Immunoglobines du cheval

Les diverses études sur les anticorps (Ac) antipneumococciques, antitoxiques, anti-haptènes et les travaux de Vaerman et coll.(155),

SCHEMA 1.- SYSTEME IMMUNITAIRE CHEZ LES ETRES SUPERIEURS



de Mc Guire et coll (87), ont permis l'identification des différentes classes d'immunoglobulines (Ig) chez le cheval .

B.1.- CLASSIFICATION DES IMMUNOGLOBULINES (Ig) DU CHEVAL

Chez le cheval, les Ig identifiées à présent sont les suivantes : IgG, IgM, IgA, A.I. (Aggregating Immunoglobin),IgT. D'autres immunoglobuline moins bien connues, de mobilité β_2, sont mentionnées dans la littérature : une β_2 IOS, une IGZ, une Igx. Nous parlerons surtout des 5 Ig majeures citées (IgG, IgM, IgA, A.I.et IgT).

a) Ig G : Cette Ig a un coefficient de sédimentation 7 S. On y distingue trois sous-classes à mobilités électrophorétiques différentes : Ig G(a), Ig G(b), Ig G(c). l'Ig G (a) est l'Ig majeure dans le sérum (141).

b) Ig M : Son coefficient de sédimentation est de 18,8 s.

c) Ig T : Cette Ig, de coefficient de sédimentation 7 s et de PM 150 000, existe dans tous les sérums équins normaux ou hyperimmuns (48

d) A.I. : Il s'agit d'Ig de mobilité γ_1 dont l'état d'agrégation dépend de la force ionique du milieu. Leur coefficient de sédimentation varie de 7 s à 19 s. Elles se trouvent en petites quantités dans le sérum normal du cheval (115).

e) Ig A : La présence d'Ig A chez le cheval a été longtemps niée. Néanmoins, des études menées à partir de 1971 ont permis d'établir leur existence (155). Tout comme chez l'homme, on distingue des Ig A sériques et des Ig A sécrétoires (Ig A s). D'après Mc Guire et coll (87), les Ig As possèdent des déterminants antigéniques absents sur les Ig A sériques. Ces dernières existent sous forme dimère en très grande proportion (80 p.100). Chez le cheval, les IgAs sont homologues de celles de l'homme et on a noté l'existence de réactions croisées entre elles (87). Au niveau de la muqueuse intestinale, les cellules sécrétrices d'Ig A sont plus importantes que celles sécrétant les Ig G ou les Ig M ; cependant elles sont moins importantes que chez l'homme (155). Les Ig A ne sont pas les Ig prédominantes dans le lait et le colostrum mais, plutôt, dans la salive, les larmes, les sécrétions nasales, le liquide spermatique (87,130).

B.2.- LE TAUX DES Ig

Comme chez toutes autres espèces animales, le taux des Ig chez le cheval est sujet à beaucoup de variations. Parmi les facteurs de variation, nous retenons : la race, l'état physiologique, l'âge.

a) La race : Les diverses races de chevaux ne s'immunisent pas de la même manière. Ainsi le rapport Ig G/Ig T est de 7,5 chez le pur sang, mais de 1,5 chez les Shetlands.

b) L'état physiologique : L'état de gestation semble jouer peu dans la variation de la production d'Ig bien qu'on ait pu constater une augmentation significative dans le taux d'Ig T (115).

c) L'âge : C'est le facteur de variation le plus important les premiers jours de la vie du nouveau-né, presque tous les Ac sont d'origine maternelle. En ce moment, contrairement aux Ig A, les Ig G et Ig T sont relativement importantes. Quant aux Ig M, leur taux représente 80 p.100 de la valeur chez l'adulte. Toutes ces Ig verront leurs taux diminuer régulièrement jusqu'à l'âge d'un mois pour les Ig M mais 2-4 mois pour les autres Ig, puis remonter ensuite vers les valeurs d'adulte. Ces dernières varient beaucoup selon les auteurs. Néanmoins, nous donnons, dans le tableau n° 1, une moyenne du taux de certaines Ig.

Ig G	Ig Ga	Ig T	Ig A	Ig M
1800		821		
1227	1334		153	120
1065		162		

Tableau n° 1 : Taux des Ig sériques chez le cheval adulte (en mg/100 ml) d'après Gaillard M.) (48).

B.3.- LES PROPRIETES FONCTIONNELLES DES DIFFERENTES IMMUNOGLOBULINES DU CHEVAL

Nous avons résumé, dans le tableau n°2, les propriétés fonctionnelles des différentes classes et sous-classes d'Ig. Au regard de ce tableau, on s'aperçoit que beaucoup de points obscurs demeurent encore en ce qui concerne les propriétés de certaines Ig. Les Ig T, non précipitantes, sont le support de l'immunité anti-toxique dans les sérums hyperimmuns. Elles inhibent les hémolysines du venin de vipère (115). Quant aux A.I., elles semblent importantes dans l'immunité contre les bactéries car leur taux est plus élevé dans les sérums antibactériens.

	Ig G (ab)	Ig G (c)	Ig T	Ig M	Ig A	A.I.
Activité A	+	+	+	+	+	+
Précipitation	+	-	-	+	?	+
Fixation du complément	+	-	-	+	?	-
Hémagglutination	+	?	+	+	?	+
Anaphylaxie cutanée passive	+	?	-	?	?	-

Tableau n° 2 : Propriétés fonctionnelles des Immunoglobulines (d'après Mercier P.) (115).

C/ L'immunité chez le poulain

D'après les études faites par Ruckebusch (139), le thymus, organe lymphoïde I, s'individualise chez le cheval au premier mois de la gestation et se développe dès ce stade. Selon certains auteurs (113, 115, 131), le foetus poulain est capable de répondre, dès le 200ème jour, à une stimulation antigénique. Mc Guire et coll. (88) ont d'autre part trouvé des Ig chez des poulains n'ayant pas encore tété. A la lumière de ces observations, on serait tenté d'affirmer que, dès ses premiers jours de vie, le poulain est à même d'assurer sa propre défense immunitaire. Il n'en est rien car son

système immunitaire est encore peu développé pour lutter efficacement contre les différentes agressions du milieu extérieur. Aussi, son immunité est surtout passive grâce à l'apport des anticorps maternels. En raison de la placentation épithéliochoriale de la jument qui ne permet pas le passage transplacentaire d'Ig, les Ac sont apportés au nouveau-né grâce au colostrum. Ce dernier est un transudat très riche en Ig et plus particulièrement en Ig G et Ig T (88). Chez le poulain, ces Ac colostraux sont absorbés sur tout le long de l'intestin (48). Le mécanisme d'absorption semble être un processus très complexe. Dans sa thèse, Mercier (P.) (115) résume dans un schéma les modes d'absorption des globulines, schéma que nous reproduisons ici.

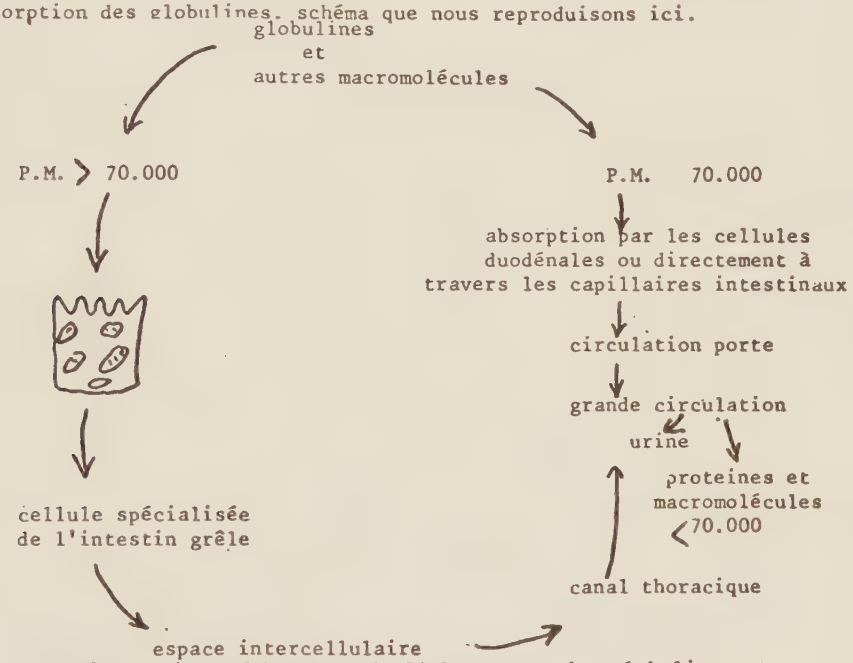
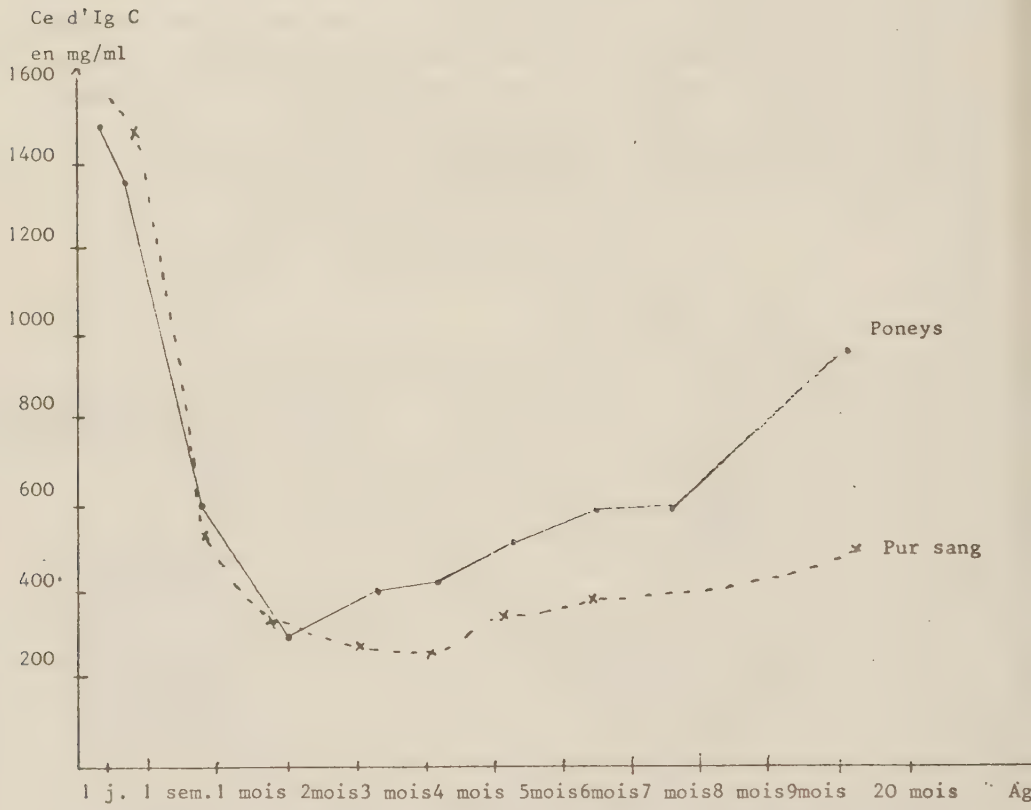


Schéma n° 2 : Représentation schématique de l'absorption des globulines et macromolécules au niveau de l'intestin grêle (d'après Mercier P.) (115).

L'absorption maximale apparaît au bout de six heures après l'ingestion (115). Il semble qu'il y ait, dans le colostrum, des facteurs qui intensifient cette absorption des Ig. Néanmoins, elle varie beaucoup dans le temps. D'après Jeffcott (65), la perméabilité de la muqueuse intestinale aux macromolécules, parmi lesquelles les Ig, commence à diminuer à partir de la 15ème heure environ après la naissance pour être nulle vers la 24ème heure (voir tableau n° 3).

Chez le poulain, les Ac colostraux persistent au maximum 2 mois (48) ou sont en ce moment à des taux tellement bas qu'ils sont négligeables.

D'après Mc Guire et coll. (88), ils sont catabolisés vers un mois et le poulain ne commence la synthèse de ses propres Ac qu'entre un mois et deux mois (voir l'exemple de la représentation graphique suivante).



Représentation graphique d'exemples de la variation du taux d'Ig en fonction de l'âge : Taux d'Ig G chez des poulains pur sang et des poulains poneys. (D'après Rous) (115).

		Heures après naissance				
	0-15	16-17	20-22	23-24	26-36	48
n° des poulains	12	8	11	8	3	1
Absorption des marqueurs	++	+ -	±	-	-	-

Tableau n° 3 : Absorption + Pas d'absorption -
Résumé des résultats d'absorption de divers marqueurs chez 12 poulains.
(D'après Jeffcott) (65).

CHAPITRE II

LES MECANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES GENERAUX

Par Immunopathologie, on envisage surtout les phénomènes auto-immunitaires et d'hypersensibilité. Cependant, ce titre englobe également les déficiences de la réponse immunitaire : les immunodéficiences congénitales ou acquises. Ainsi, dans le présent chapitre, nous verrons successivement l'hypersensibilité, le phénomène auto-immunitaire, l'immunodéficience.

A/ L'hypersensibilité

A.1.- DEFINITION

L'hypersensibilité désigne l'état d'un individu qui, après un premier contact avec un antigène, développe, à la suite d'une sollicitation antigénique ultérieure, une réponse immunologique accrue.

D'un point de vue étiologique, on peut faire la distinction suivante :

- Une hypersensibilité spécifique. Ici l'Ag déchaînant est le même que l'Ag sensibilisant.
- Une hypersensibilité non spécifique. Dans ce cas l'Ag déchaînant est différent de l'Ag sensibilisant.

A.2.- HYPERSENSIBILITE SPECIFIQUE

La classification de Gell et Coombs, classification ancienne, divise les mécanismes immunopathologiques en 4 types : type I, type II, type III et type IV. A ces 4 types, Roitt (135) ajoutait un 5ème type dit stimulant. Cependant, en 1978, Suarz-Chacon et coll (149) ont proposé une autre classification.

a) Classification ancienne

α) Type I ou anaphylactique. C'est l'hypersensibilité immédiate. Son délai d'apparition est de quelques minutes. Il est dû à l'intervention des Ig E et de certaines Ig G. Ces Ac, dénommés réagines ou Ac cytotropes, ont la propriété de se fixer, grâce à leur fragment Fc, aux mastocytes et granulocytes basophiles qui libèreront des médiateurs chimiques : histamine, sérotonine, " Slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A) et kinines. Ces substances, grâce à leur action sur la perméabilité vasculaire (augmentation) et sur les muscles lisses (contractions), sont responsables de la symptômatologie de l'hypersensibilité immédiate. Cependant, l'activation du système du complément aboutit aussi à la libération d'anaphylatoxines (C_{3a} et C_{5a}) qui provoquent la dégranulation des mêmes cellules.

Tous les médiateurs chimiques intervenant au cours des crises anaphylactiques ne revêtent pas la même importance chez toutes les espèces animales. Aussi, certains auteurs (42, 43, 80, 86, 19) ont provoqué des anaphylaxies expérimentales chez le cheval afin d'étudier les substances chimiques en cause. Cependant, jusqu'à présent, il y a encore des controverses sur l'importance relative de chacune d'elles. En effet, si Burka (J.F.) (19) estime que chez le cheval, l'histamine et la sérotonine contribuen à l'apparition du choc anaphylactique, Eyre (P.) (42) accorde une grande place à la SRS-A et aux prostaglandines.

Dans l'hypersensibilité de type I, on intègre l'état d'atopie, " état qui se traduit, chez un organisme prédisposé par une sensibilité accrue et précoce au contact d'un Ag qui est sans effet sur un organisme normal " (116). Certains auteurs pensent que les sujets prédisposés auraient une plus grande aptitude à élaborer les Ig E ; la sensibilité spécifique à un Ag (allergène) donné dépendrait des conditions d'environnement permettant un contact répété entre le sujet atopique et lui (116). Cependant, une perméabilité accrue de la muqueuse respiratoire de ces sujets aux allergènes inhalés n'est pas à écarter (84).

β) Type II ou type cytotoxique. Ce type de mécanisme immunopathologique aboutit, grâce à des Ac ou des lymphocytes spécifiques, à la lyse des cellules portant les Ag en cause. Ces derniers peuvent être :

- Des constituants normaux de la membrane cellulaire. (Dans l'autoimmunisation par exemple ou dans les accidents de transfusion sanguine par incompatibilité etc...)
- Des Ag adsorbés sur la membrane cellulaire (Ag microbiens ou médicamenteux par exemple).

La lyse cellulaire peut être le résultat de deux processus différents :

- Des cellules, dites cellules " Killer ("K"), attaquent et détruisent les cellules cibles.

- Les Ac liés aux Ag membranaires, activent le système du complément dont la mise en jeu entraînera soit la lyse totale de la cellule cible, soit en facilitera la phagocytose.

γ) Type III ou à immunocomplexes. Ici, les lésions créées sont les conséquences plus ou moins médiates d'interactions entre les Ag libres, les Ac et le complément. Deux cas peuvent se présenter :

- Excès d'Ac : les complexes Ag-Ac formés sont rapidement précipités et tendent à se localiser au lieu d'introduction de l'Ag en entraînant une lésion inflammatoire puis nécrosante grâce à l'intervention du système du complément et des polynucléaires neutrophiles. La réaction d'Arthus est le type de cette hypersensibilité. Pour qu' elle puisse se produire, il faut donc qu'il y ait une précipitation de l'immuncomplexe, dans les capillaires sanguins au lieu d'introduction de l'Ag, ce qui implique que l'Ag soit multivalent et que les Ac en cause soient précipitants.

- Excès d'Ag : dans ce cas, il y a formation de complexes immunosolubles. Ces derniers, liés au complément, viennent se déposer au niveau de membrane de certains capillaires sanguins, dans le rein surtout mais aussi dans le coeur et les articulations. Au niveau des glomérules rénaux, ces immuncomplexes apparaissent en immunofluorescence sous forme de dépôts d'aspect granulaire et discontinu. Ils constituent le point de départ d'irritations des membranes basales en entraînant ainsi des lésions inflammatoires. Cependant, celles-ci peuvent être la conséquence de l'activation du système du complément. Enfin, ces deux possibilités, loin de s'exclure, peuvent intervenir en même temps. La lésion type de cette réaction à immunocomplexe est la glomérulonéphrite dans la maladie sérique.

δ) Type IV. Cette hypersensibilité est dite retardée par opposition au type anaphylactique car la réaction locale qu'elle provoque n'atteint son maximum qu'entre 24 et 48 h. Elle est aussi dénommée hypersensibilité à médiation cellulaire car elle nécessite uniquement l'intervention de cellules (cellules T) sans participation d'Ac. En effet, un premier contact d'un Ag avec l'organisme sensibilise les cellules lymphocytaires

(T et B). Les lymphocytes T, lors de contact ultérieur avec l'Ag sensibilisateur, se multiplient et secrètent un certain nombre de médiateurs chimiques dits lymphokines parmi lesquels on peut citer :

- Le facteur de transfert de Lawrence. Il permet le transfert passif de l'hypersensibilité retardée au même titre que les lymphocytes T.
- Le M.I.F. (Migrator Inhibitor Factor). Il inhibe la migration des macrophages.
- Un facteur qui active la phagocytose par les macrophages.
- Un facteur chimiotactique pour les monocytes.
- Un facteur mitogène induisant la stimulation de lymphocytes non sensibilisés.
- Une lymphotoxine douée de propriété cytotoxique.
- Un facteur stimulant problablement la production d'interféron par les macrophages (135).

Bien que ces médiateurs chimiques aient un rôle amplificateur indéniable dans l'hypersensibilité retardée, la connaissance de leurs rôles respectifs et des rapports qui existent entre eux comporte encore bien des lacunes.

Le type d'hypersensibilité retardée est la réaction tuberculinique.

μ) Type V. C'est l'hypersensibilité stimulante (135). Elle avait été envisagée par Coombs (29) qui l'avait cependant classée dans l'hypersensibilité de type II. L'Ac responsable, dont le mode d'action n'est pas bien connu, semble ne pas avoir la capacité de fixer le complément. L'exemple de ce type d'hypersensibilité est la thyréotoxicose, maladie auto-immune où les fonctions thyroïdiennes sont stimulées.

b) Classification nouvelle de Suarez-Chacon et coll.(149)

α) Les réactions allergiques à médiation lymphocytaire.

α_1) Les réactions cytotoxiques. Ce type de réaction correspond au concept classique de l'immunité à médiation cellulaire ou d'hypersensibilité retardée. Les lymphocytes T, mais aussi des lymphocytes B, sensibilisés, secrètent les lymphokines qui peuvent agir directement sur l'Ag ou mobiliser les polynucléaires et les macrophages.

α_2) Les réactions granulomateuses. Ici l'Ag est catabolisé lentement en entraînant un appel massif de lymphocytes et la formation de cellules géantes.

α_3) Les réactions à basophiles. Elles sont plus connues sous le terme de réaction basophile cutanée. Pour Suarez-Chacon et coll. (149), le qualificatif " cutané " est à proscrire dans la mesure où cette réaction peut se produire au niveau de bien d'autres organes, caractérisées par une infiltration intense de basophiles. On ne connait pas très bien leur mécanisme intime et leur signification biologique bien qu'on les incrimine dans certaines formes de dermatite de contact.

α_4) Les réactions stimulatoires. Elles seraient le résultat de l'action de petites quantités de lymphotoxines, sur des cellules cibles. On pense ainsi que des réactions immunitaires discrètes peuvent stimuler la croissance tumorale.

β) Les réactions allergiques à médiation anticorps.

β_1) La réaction anaphylactique. C'est le type 1 de la classification de Gell et Coombs.

β_2) La réaction cytotoxique. Ici interviennent surtout les Ig M et des Ig G. Cependant, ces Ac agissent par deux mécanismes amplificateurs différents :

- Amplification humorale. Le complexe Ag-Ac active le système du complément qui provoquera la libération d'enzymes lytiques à partir des polynucléaires neutrophiles.
- Amplification cellulaire. Des cellules vont se lier au complexe Ag-Ac, et détruire l'Ag cellulaire. Les cellules en cause sont : cellules "K" ("Killer"), polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et macrophages.

β_3) Les réactions par immuncomplexes. Il y a les dépôts d'immun-complexes dans divers organes. Cependant, les lésions créées résultent de deux processus :

- à amplification humorale. Le complexe Ag-Ac active le système du complément qui conduit à la libération de substances vasoactives , ceci aboutit à la libération de substances soit directement, soit par lyse des plaquettes sanguines. Les macrophages et les polynucléaires attirés au lieu

de réaction vont libérer des enzymes détruisant les tissus environnants.

- à amplification cellulaire. D'après les auteurs, le complexe Ag-Ac peut, sans nécessairement l'activation du complément, attirer les polynucléaires qui stimuleraient la libération de différentes substances par les plaquettes sanguines.

β_4) La réaction stimulatrice. L'Ac stimule la fonction de la cellule cible. Bien que le mécanisme intime ne soit pas connu, on suppose que l'Ac agirait sur le récepteur cellulaire du stimulant naturel de la cellule.

β_5) La réaction de neutralisation. Les Ac impliqués peuvent agir contre une substance active ou contre les récepteurs cellulaires.
Exemple : Ac anti-récepteurs d'insuline dans le diabète juvénile.

γ) Les réactions de tolérance à médiation cellulaire.

γ_1) Avortement clonal. Il s'agit de la tolérance que l'on a pu obtenir expérimentalement avec certains Ag et résultant de l'apparition de lymphocytes B tolérogènes.

γ_2) Délétion clonale. Il y a épuisement progressif des lymphocytes B en absence d'accumulation de cellules à mémoire.

γ_3) Blocage de récepteurs. Des récepteurs membranaires ont été bloqués en utilisant des Ag indépendants des cellules T.

γ_4) Les lymphocytes suppresseurs. Ce sont des lymphocytes T, mais aussi des lymphocytes B et des macrophages qui sont impliqués. Toutes ces cellules pourraient agir directement sur l'Ag ou par l'intermédiaire de susbtances suppressives empêchant une réponse immunologique normale.

δ) Les réactions de tolérance à médiation anticorps.

δ_1) Les anticorps anti-idiotypes. On a démontré qu'ils peuvent bloquer les réactions des lymphocytes en culture mixte, la réaction du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host ou G.V.H.). On pense que l'apparition spontanée de tels Ac in vivo peut être à l'origine d'états de tolérance.

δ_2) Les anticorps bloquants. Vis-à-vis d'un même Ag, ils entrent en compétition avec d'autres Ac ou des lymphocytes spécifiques en empêchant leur action. On pense qu'un tel mécanisme permet la croissance de certaines tumeurs.

Nous venons ainsi de tracer brièvement, sans entrer dans les détails, la classification nouvelle qui est celle de Suarez-Chacon et coll. Elle tient compte des nouyelles acquisitions en immunologie et comprend plus de subdivisions que celle de Gell et Coombs. Cependant, c'est à cette dernière que nous nous référerons pour la suite de notre travail car elle nous semble plus facile à manier.

A.3.- HYPERSENSIBILITE NON SPECIFIQUE

Il s'agit d'une sensibilité anormale vis-à-vis d'un Ag donné. Elle a deux caractéristiques principales :

- Pas de possibilités de transfert passif à un animal.
- l'Ag préparant est différent de l'Ag déchaînant.

Le type le mieux connu de cette hypersensibilité non spécifique est le phénomène de Sanarelli - Schwartzman.

Ce terme désigne en fait deux entités :

- Un phénomène local, découvert par Schwartzmann en 1928, se traduisant par une hémorragie circonscrite.
- Un phénomène généralisé, découvert par Sanarelli en 1924. Ici, les lésions hémorragiques s'étendent à divers tissus.

Le mécanisme intime de ce phénomène de Sanarelli Schwartzman reste encore obscur. Néanmoins, on suppose que l'injection préparante crée des lésions vasculaires et des modifications dans certaines cellules sanguines. Lors d'injection déchaînante, ces cellules sont détruites en libérant des médiateurs chimiques vasoactives, des enzymes et des facteurs de coagulation. Ces substances sont responsables des lésions inflammatoires et hémorragiques (63).

B/ Les maladies auto-immunes.

B.1.- DEFINITION

Les maladies auto-immunes sont des maladies qui impliquent, dans leur déterminisme ou dans leur prolongement, une immunisation de l'organisme contre des déterminants de son propre tissu. Ceci se traduit par une réaction immunologique soit à médiation humorale, soit à médiation cellulair soit les deux.

Metchnikoff fut le premier, en 1900, à mettre en cause la classique " Horror autotoxicus " d'Ehrlich, ce par induction d'une orchite chez un cobaye auquel il a injecté ses propres spermatozoïdes. Aujourd'hui, beaucoup de maladies ou d'affections, surtout en médecine de l'homme, sont citées comme ayant une composante auto-immunitaire.

B.2.- MECANISMES D'APPARITION DES Ac ET DES LYMPHOCYTES DIRIGEES CONTRE DES DETERMINANTS DES CELLULES PROPRES DE L'ORGANISME

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'apparition des maladies auto-immunes : absence de tolérance naturelle, rupture de tolérance naturelle.

a) Absence de tolérance naturelle :

Au cours du développement foetal, la reconnaissance du soi s'opère par contact entre système lymphoïde et autres tissus de l'organisme. Cependant, certains éléments peuvent, au cours de l'embryogenèse, n'avoir pas eu ce contact. Ils sont dits Ag séquestrés. C'est le cas par exemple du cristallin. Ces Ag séquestrés pourront être révélés à la faveur d'un traumatisme et ils seront reconnus par le système lymphoïde comme étrangers à l'organisme, d'où l'apparition de réaction auto-immune.

b) Rupture de la tolérance :

α) Par modification de la molécule. Des modifications peuve survenir sur des cellules de l'organisme qui présenteront ainsi des déterminants antigéniques reconnus comme étrangers. C'est ainsi que l'on explique certaines anémies dues à des médicaments. Par exemple l' α -méthyldopa

révèlerait l'Ag e rhésus considéré comme Ag faible (135).

β) Par réactions croisées. Des Ag peuvent avoir des déterminants communs avec certains constituants de l'organisme. Lors de sollicitation immunologique par ces corps, il y a apparition d'Ac parmi lesquels certains pourront réagir avec les déterminants communs. C'est ainsi que l'on explique certaines glomérulonéphrites post streptocciques et le rhumatisme articulaire aigu.

γ) Par existence d'un système lymphoïde anormal. Des facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'apparition de certaines maladies auto-immunes. En effet, on a constaté d'une part, en médecine de l'homme, que certaines familles ont un grand risque d'apparition de maladies auto-immunes.

D'autre part, dans le domaine expérimental on a pu sélectionner des animaux qui ont une forte probabilité de faire une maladie auto-immune spontanée ; c'est le cas de la thyroïdite des poulets obèses et de l'anémie hémolytique auto-immune de la souris N Z B. On pense que les facteurs génétiques en cause sont responsables de l'apparition d'un système lymphoïde anormal. Par exemple :

- Il est admis que des cellules T suppressives régulent la réponse immunitaire (135). Un dysfonctionnement quelconque de cette régulation pourrait être à l'origine d'auto-immunisation.
- En admettant la théorie clonale de Burnet sur le développement du système lymphoïde, il est possible que des clones " interdits " pour un Ag donné de l'organisme soient produits.

B.3.- CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE

L'identification, avec certitude, d'une maladie auto-immune et surtout de l'Ag en cause est très difficile. En effet, il n'y a pas qu'un seul critère et seule l'association de plusieurs signes permet d'orienter le diagnostic. Parmi ces signes, nous retenons les suivants :

- L'association, chez le même malade ou dans la descendance, de maladies soupçonnées d'être auto-immunes.
- L'infiltration lymphocytaire d'un organe traduisant une hypersensibilité retardée. Il faudra démontrer aussi que cette réaction n'est pas due à une sollicitation antigénique externe.

- La mise en évidence d'auto-Ac. C'est un critère certes très important mais aussi insuffisant. En effet, on a constaté que des sujets normaux peuvent avoir des auto-Ac sans pour autant présenter de maladie. C'est ainsi que Graber a dévolu à ces auto-Ac le rôle d'élimination de cellules dégradées donc un phénomène normal (135). Même au cours d'une maladie, la mise en évidence d'auto-Ac ne veut pas dire qu'elle est due à ces Ac (Maladie par auto-Ac) mais elle peut s'accompagner d'une production d'auto-Ac (maladie avec auto-Ac).

- La baisse du taux de complément. Elle signe uniquement la présence d'immuncomplexes. Elle peut cependant être le résultat aussi d'un défaut de synthèse. Dans ce cas donc, elle ne reflète pas une maladie auto-immune.

- La possibilité de transfert de la maladie,avec des auto-Ac pris chez le malade, à un animal d'expérience. Lerner et coll. (77) ont, par exemple, pu transmettre passivement une glomérulonéphrite à un singe grâce à des auto-Ac élués de la membrane basale des reins d'un malade.

C/ Les Immunodéficiences

" Les déficits immunitaires se définissent comme étant l'ensemble des insuffisances d'une des fonctions immunologiques ayant une traduction pathologique décelable". (63). Cette définition est celle de cliniciens et est, à certains égards, un peu restrictive car des déficits mineurs peuvent cliniquement passer inaperçus. Il ne seront découverts que fortuitement, à l'occasion d'autres investigations. Hormis cette réserve, c'est une définition qui nous satisfait car seules les immunodéficiences symptomatiques seront abordées.

C'est Bruton (O.C.) qui fut le premier à décrire, en 1952, une immunodéficience chez l'homme : l'agammaglobulinémie qui porte son nom. Depuis cette date, les pédiatres et les immunologistes se sont intéressés à cette pathologie particulière. Aujourd'hui, en médecine de l'homme, on connait beaucoup de maladies qui sont dues à une déficience immunitaire. Nous citons, entre autres, le syndrôme de Di Georges, l'agammaglobulinémie de type suisse, le syndrôme de Wiskott-Aldrich, le déficit immunitaire combiné avec déficit en adénosine désaminase.

Les manifestations cliniques des immunodéficiences sont très polymorphes et sont fonctions de beaucoup de facteurs dont la localisation du déficit dans la chaîne de défense immunitaire. Néanmoins, on peut être amené à soupçonner de tels déficits lorsqu'on est en présence de maladies infectieuses traînantes, récidivantes et résistantes à différentes thérapeutiques. Selon le type d'infection en présence, on peut orienter les premières recherches soit vers une déficience de l'immunité humorale, soit vers une recherche de l'immunité cellulaire. Par exemple , des infections récidivantes dues à des germes ne se multipliant pas dans les cellules, tels que les pyogènes, sont évocatrices de déficit en anticorps. Par contre, une déficience de l'immunité cellulaire est soupçonnée lorsqu'on a à faire à des infections traînantes dues à des virus ou à des bactéries à multiplication intracellulaire tels que les Listeria, Brucella, Chlamydia...
Il est évident que cette différenciation ne constitue pas un critère strict et ne permet que d'orienter les premières investigations. En effet, une maladie à staphylocoques peut être le résultat d'une déficience de la phagocytose alors que des maladies virales, comme on le verra plus loin, peuvent s'observer lors de déficience de la fonction anticorps. Les frontières entre les deux sortes de déficience sont peu nettes et il peut bien y avoir souvent des intrications. D'ores et déjà, on s'aperçoit que le diagnostic des immuno-déficiences que nous aborderons plus tard est très difficile.

D E U X I E M E P A R T I E

QUELQUES MALADIES ET AFFECTIONS DU CHEVAL A COMPOSANTE IMMUNOPATHOLOGIQUE

CHAPITRE III

LA FLUXION PERIODIQUE DES YEUX DU CHEVAL

A/ Définition et synonymie

La fluxion périodique des yeux du cheval est " une iridocyclochoroïdite exsudative, ayant tendance à évoluer par accès et, après sédation des phénomènes aigus caractérisant ces accès, il persiste des séquelles dont l'importance est variable mais pouvant entraîner l'atrophie complète du globe oculaire " (78).

Au cours des temps, cette affection a eu diverses dénominations dont chacune s'appuyait plus ou moins sur le caractère récidivant.

Ainsi on a parlé de :

- Moonblindness (en anglais) ou mal de lune
- Uvéite primitive car elle est d'étiologie inconnue et est récidivante. On faisait une opposition avec les autres uvéites, dites II^{res}, car elles ne récidivaient pas et étaient rattachées à une étiologie précise.
- Fluxion périodique du cheval dénomination conservée par la loi française.

Mais en fait, toutes les uvéites peuvent récidiver. Et dès 1905, Nicolas (E.) (120) écrivait : " Les uvéites ont encore ceci de particulier, c'est que d'une manière générale, elles sont sujettes à récidives et à rechutes. Mais rien dans leur manière d'être, ni dans leur étiologie, quand nous pouvons saisir celle-ci, ne peut donner l'assurance qu'elles récidiveront ou ne récidiveront pas ". Ainsi donc, la récidive n'est pas une caractéristique de la fluxion périodique et on a même souvent remarqué qu'avec un changement de région il n'y avait plus de récidive. Se basant sur ces constatations, Rossi (137) a dit : " Tout se passe comme si l'animal, vivant constamment dans la même écurie ; travaillant sur les mêmes terrains, buvant dans la même mare, était en contact renouvelé avec une cause faisant éclater

la crise ; au contraire, celui qui est conduit dans un milieu nouveau et sain échapperait à ce contact. La cause déterminante manquant, les accès s'arrêtent. En revenant dans son milieu primitif, il retrouve les conditions pathogéniques antérieures et les accès peuvent reprendre."

B/ Etiopathogénie

L'étiopathogénie de la fluxion périodique a été et est l'objet d'énormes controverses. Nous exposerons ici, les différentes théories qui ont été proposées.

B.1.- LES THEORIES ABANDONNEES

a) L'hérédité

Depuis très longtemps (1838), la législation française a considéré la fluxion périodique comme un vice des étalons atteints. Cette considération était fondée sur une théorie héréditaire de cette affection, théorie défendue encore en 1905 et 1921 par Lebrun (74) et Mathaly (114). Mais des études ultérieures, dont celles de Jones (T.C.) et Maurer (F.D.) (69) ont montré que l'hérédité ne joue aucun rôle dans la fluxion périodique.

b) L'avitaminose B_2

Cette théorie a eu ses partisans parmi les vétérinaires américains dont Jones, Roby et Maurer. Ces auteurs, par des études faites sur des chevaux de l'armée américaine, ont noté que les chevaux fluxionnaires avaient un taux tissulaire en vitamine B_2 faible. (70). L'adjonction de cette vitamine dans l'alimentation des chevaux à raison de 40 mg/jour/cheval préviendrait l'apparition de la fluxion périodique mais n'aurait aucune influence sur l'état des chevaux atteints (68). Cependant, d'autres auteurs n'ont trouvé aucune différence significative entre le taux tissulaire en vitamine B_2 chez les chevaux normaux et celui des malades.

c) Théorie parasitaire

Parmi les divers parasites incriminés (cestodes, trématodes, etc...), Onchocerca cervicalis semble avoir eu le plus d'adeptes dont Choyce (21) et Roberts (S.R.) (134). Ce cernier auteur pense que les filaires d'O .cervicali sont la cause déterminante de l'apparition de la fluxion, une carence en riboflavine étant un facteur prédisposant.

d) Théorie virale

Marolt et coll. (111 et 112) pensent que la fluxion périodique est d'origine virale et est liée très souvent à des maladies respiratoires virales, à l'anémie infectieuse, à l'artérite à virus. Ils ont mis en évidence des Ac anti-Para-influenza 3 dans le sang des chevaux fluxionnaires, Ac dont le taux augmente au cours des accès. Même si Woods et Chesney crurent avoir mis en évidence l'intervention d'un virus (136), cette théorie ne semble pas avoir eu beaucoup de partisans.

e) Infection brucellique

Divers germes ont été incriminés dans l'étiologie de la fluxion périodique et parmi eux, les Brucella. Cependant, en 1952, Rossi démontra qu'il n' y a aucune corrélation entre l'infection brucellique et cette uvéite (136).

B.2.- LES THEORIES GENERALEMENT ADMISES AUJOURD'HUI

Toutes les théories exposées plus haut sont abandonnées, ou presque, au profit de deux qui semblent ne pas s'exclure : théorie leptospirosique et théorie anaphylactique

a) Théorie de l'infection leptospirosique

C'est Heusser qui, le premier, incrimina les leptospires dans l'apparition de la fluxion périodique. En raison de considérations épidémiologiques et d'études biologiques, cette théorie a la faveur de beaucoup d'auteurs.

α) Du point de vue épidémiologique, on a constaté que les facteurs favorisant la leptospirose sont aussi ceux de la fluxion périodique :

- Pullulation des rongeurs qui sont des réservoirs de leptospires. et qui peuvent par leurs urines, souiller les fourrages et les litières.
- Prairies recevant des eaux d'égout
- Régions inondables, humides ou marécageuses.

β) Les études sérologiques faites par divers auteurs ont révélé des agglutinines antileptospirosiques dans le sérum de 90 p.100 de chevaux fluxionnaires (162, 144). Nous reproduisons, ci-dessous, le tableau résumant les résultats sérologiques que Sova (Z.) (144) a obtenus en Tchécoslovaquie lors d'une enquête clinique.

Nombre de chevaux examinés.	Diagnostic	Chevaux à Ac anti--leptospirosiques (taux le plus bas = 1/800)	
		nombre	%
81	Iridocyclochoroïdite	76	93,7
24	Chevaux cliniquement sains, provenant d'étables suspectes.	4	16,6
16	Inflammation traumatique de l'œil.	2	12,5
997	Chevaux sans symptômes accusant l'infection des yeux.	257	25,7

Tableau n°4 : Relation entre leptospirose et fluxion périodique (D'après Sova (Z.) (144))

D'autres auteurs, dont Rossi et Mme Kolochine-Erber (137), ont poussé encore les recherches d'Ac antileptospirosiques dans l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée. Ils ont constaté que ces milieux étaient riches en Ac antileptospirosiques et, selon le stade d'évolution de la fluxion, leurs taux dépassaient ou s'équilibraient avec ceux du sang : le taux d'Ac est toujours plus important dans les milieux de l'oeil lors d'accès. Kemenes (72) faisant les mêmes constatations suggère qu'il y a production locale d'Ac anti-leptospirosiques dans l'oeil. Au regard de ces résultats, on pourrait conclure que les leptospires constituent l'agent étiologique de la fluxion périodique. Néanmoins, une telle conclusion, pensons-nous, serait trop simpliste car la présence d'Ac signe une infection qui peut être étrangère à l'accident qui a fait l'objet de l'étude sérologique. Aussi, les résultats déjà mentionnés pourraient constituer une preuve en faveur de la théorie leptospirosique mais mériteraient d'être complétés par d'autres examens qui, eux aussi pris isolément, ne constituent pas des preuves irréfutables.

Il s'agit d'isolement de leptospires de l'oeil des animaux malades, de la reproduction expérimentale de la maldie. Certains auteurs se sont attelés à ces recherches et n'ont pu isoler des leptospires des yeux de chevaux fluxionnaires. Devant ces échecs, mais convaincus de l'origine leptospirosique de la fluxion, Bohl et coll. (12) disaient qu'il était " probable que l'agent étiologique ne soit pas présent dans l'oeil durant les manifestations oculaires ". L'amélioration des techniques bactériologiques aidant, des auteurs, cités par Rossi (137), sont parvenus à isoler des leptospires des yeux de chevaux fluxionnaires. D'autres ont pu provoquer expérimentalement l'affection. Il reste maintenant à savoir l'espèce de leptospire en cause. Il semble que la fréquence de telle ou telle espèce dans l'étiologie de la fluxion varie avec le pays et parfois avec la région (137) et tous les leptospires sont don à même, théoriquement, de la provoquer. Kemenes et coll. (72) pensent que, en Hongrie, L. pomona est le seul en cause. Quant à Sova (Z.) (142), il a établi, dans la région de Parbudice (en Tchéchoslovaquie), les fréquences suivantes : L. grippotyphosa (65 p.100), L. sejroé (17,5 p.100), L. icterohemorragiae (3,7 p.100), L. australis 3,7 p.100) , L. sorex (1,9 p.100), L. ballum (7,2 p.100), L. canicola (1,2 p.100). En France, L. australis semble occuper la première place (137). Pour provoquer la fluxion périodique, on peut penser à priori, que les leptospires agissent directement sur l'oeil. Cependant, des études immuno-enzymologiques ayant révélé des dépôts de gammaglobulines dans les parois vasculaires des yeux à fluxion ont fait penser à une action indirecte, immunologique. Wight (157) pense que le tissu uvéal ne constitue pas l'Ag en cause dans un tel mécanisme. Cependant William (R.D.) (160), grâce à des reproductions expérimentales de fluxion chez des poneys, a montré l'existence de réaction croisée entre des Ag de l'uvée et L. pomona. Dans ces conditions, on pourrait donc dire que l'iridocyclochoroïdite du cheval est une maladie auto-immune résultant d'une rupture de tolérance par réaction croisée entre l'uvée et les leptospires.

b) Théorie anaphylactique

Le père de cette théorie est Van Scilly (75) qui publia en 1914 les résultats d'expérience suivante : si l'on injecte du sérum stérile de mouton dans le corps vitré d'un lapin et que l'on introduise, quatre semaines plus tard, le même sérum dans une veine oculaire, il se développe une iritis sur l'oeil sensibilisé. En 1930, Manninger (75) fait chez le cheval des expériences similaires et obtient une iridocyclite. Ce résultat l'amène à considérer la fluxion périodique comme une maladie d'intoxication due à la résorption

de résidus albuminoïdes au niveau du gros intestin. D'après Leclainche (75), il est possible aussi, sinon probable, que les albumines d'une autre origine puissent jouer un rôle identique.

Malgré ces travaux, tous ceux qui s'intéressaient à l'étude de la fluxion périodique cherchaient plutôt des agents infectieux dans l'oeil des chevaux fluxionnaires car les théories infectieuses étaient très répandues. C'est à la recherche d'un germe responsable de l'iridocyclochoroïdite du cheval, que des Argentins, réunis au sein d'une commission en 1944, aboutiront à une conclusion impliquant l'anaphylaxie (15). En effet, ces auteurs isolèrent des larmes de chevaux fluxionnaires, un Actinomyces. Une émulsion de ce champignon déposée dans le sac conjonctival des chevaux malades et de chevaux sains n'a aucun effet. Par contre, la même expérience réalisée avec un bouillon de culture du champignon en milieu glucosé provoque toujours des accès chez les chevaux fluxionnaires. Le bouillon renfermerait donc une substance provoquant les accès. On pensa d'abord aux toxines mycelliennes. Pour vérifier une telle hypothèse, les auteurs constituèrent 4 lots de chevaux qui reçurent dans le sac conjonctival :

- Pour le premier lot : le bouillon de culture additionné de suc testiculaire de rat comme agent facilitant la diffusion.
- Pour le deuxième lot : du bouillon stérile glucosé.
- Pour le troisième lot : du bouillon stérile glucosé plus le suc testiculaire de rat.
- Pour le quatrième lot : du suc testiculaire.

Les chevaux des trois premiers lots firent un accès. Les mêmes expériences entreprises sur des chevaux sains ne donnèrent aucun résultat positif.

Au regard de ces résultats, les auteurs formulèrent les conclusions suivantes :

- Un phénomène de sensibilisation est à l'origine de l'accès car les mêmes expériences effectuées sur des chevaux sains ne provoquent pas d'accès.

- La substance responsable est dans le bouillon de culture et n'est pas liée au champignon.

A l'appui d'un phénomène de sensibilisation on a pu transmettre passivement une anaphylaxie au cobaye avec du sérum de chevaux fluxionnaires.

On a signalé aussi l'existence d'une période réfractaire, variable pour chaque cheval, au cours de laquelle toute tentative de reproduction d'un accès s'avère infructueuse (15). Le myosis et l'état d'hypotonie de l'oeil malade, deux caractéristiques de vagotonie, plaident en faveur de l'anaphylaxie qui est aussi un signe d'excitation parasympathique. Quant aux substances sensibilisantes, à savoir les peptones, elles pourraient provenir, dans les conditions naturelles, d'hydrolyse de protéines étrangères dans l'organisme et provoqueraient l'apparition d'anticorps. Ensuite toute projection d'autres peptones, par exemple celles contenues dans les crottins, pourrait provoquer une réaction déchaînante.

C) Conclusion

Nous venons d'exposer les différentes hypothèses avancées pour expliquer l'apparition de la fluxion périodique des yeux chez les chevaux. La multiplicité des théories témoigne de la méconnaissance que les chercheurs ont de cette affection. Néanmoins, nous pensons que les thèses d'infection leptospirosique ou de réaction anaphylactique nous rapprochent de la réalité. L'une et l'autre ont des arguments de poids autant qu'elles possèdent des défaillances. En effet, dans la théorie anaphylactique, la substance sensibilisante n'est pas bien définie. Il reste qu'aujourd'hui encore le traitement médical de la fluxion vise à combattre les phénomènes d'hypersensibilité : bien que certains auteurs (14, 148) aient préconisé des désensibilisations, on administre surtout des corticoïdes au cheval malade. En plus, on fait des instillations de collyre au sulfate d'atropine pour combattre le myosis.

Quant à la théorie de l'infection leptospirosique, plusieurs arguments, déjà cités, plaident en sa faveur. Néanmoins, les leptospires, à eux seuls, " ne suffisent pas pour expliquer la majorité des cas cliniques, encore moins les récidives " (110).

Aussi, certains auteurs pensent que les deux théories ne se contrarient pas mais, bien au contraire, se complètent. Ainsi, Bohl et Fergusson (12) estiment que les leptospires en entrant probablement dans l'organisme par voie oculaire, sensibilisent ou créent des lésions sur certaines structures de l'oeil et agissent ainsi comme une cause incitative à la production de réaction anophylactique qui pourrait survenir plus tard.

Darraspen et Lescure (33) pensent que la réaction déchaînante peut être provoquée par des Ag autres que des leptospires, ces derniers ayant servi à la sensibilisation. Dans ces conditions, on serait donc en présence d'une hypersensibilité non spécifique. En tout cas, il nous semble plus raisonnable, en l'état actuel de nos connaissances, de penser que la fluxion périodique du cheval reconnait une étiologie lepstospirosique et qu'une réactio d'hypersensibilité rend compte de la clinique. Dans cette condition, il serait important, pour un clinicien de pouvoir dépister et prévenir l'apparition de cette uvéite. Malheureusement, aucun critère irréfutable de dépistage n'est à présent disponible. Seule la détection des Ac antileptospirosiques preuve d'un contact de l'organisme avec les leptospires, pourrait être d'une valeur diagnostique. Cependant, les statistiques révèlent qu'il y a beaucoup plus d'infectés que de malades et l'uvéite récidivante apparaît donc comme un accident ne s'extériorisant que chez un nombre restreint d'infectés.

CHAPITRE IV

LES MALADIES RESPIRATOIRES CHRONIQUES DU CHEVAL

A/ Définition

Nous regroupons, sous le terme de "maladies respiratoires chroniques", un certain nombre d'affections de l'appareil respiratoire caractérisées par une toux ou par une dyspnée récidivantes, et ceci depuis longtemps.

Dans notre étude, nous excluons les tumeurs pulmonaires, les pneumonies chroniques et toutes les maladies dues à des virus ou à des bactéries.

En raison de la diversité de ces maladies respiratoires du cheval, Gerber (49) avait fait la classification suivante : bronchiolite chronique, bronchite chronique, chronchiolite et bronchite asthmatiformes, bronchite et bronchiolite chroniques avec emphysème pulmonaire, bronchite et bronchiolite asthmatiformes avec emphysème pulmonaire, enfin emphysème pulmonaire.

A.1.- LA BRONCHIOLITE CHRONIQUE

Elle est caractérisée par des murmures vésiculaires aigus et une percussion normale, une toux chronique non expectorante. Le traitement corticoïde fait disparaître les symptômes.

A.2.- LA BRONCHITE CHRONIQUE

Ici, il y a des râles, des toux fréquentes et expectorantes. Le traitement corticoïde a des résultats moins spectaculaires que dans le cas précédent.

A.3.- LES BRONCHIOLITES ET LES BRONCHITES CHRONIQUES ASTHMATIFORMES

Elles surviennent par périodes au cours desquelles il y a une détresse respiratoire avec une dyspnée et des râles sibilants dus au bronchospame. Les symptômes sont interrompus souvent par des signes de bronchite ou de bronchiolite pures. L'administration de corticoïdes lors des attaques est très bénéfique.

A.4.- BRONCHITE ou BRONCHIOLITE CHRONIQUES AVEC EMPHYSEME PULMONAIRE.

Dans ces cas, en plus des signes de bronchite ou de bronchiolite, il y a des lésions irréversibles des alvéoles pulmonaires. Pour l'auteur, on ne soupçonne les lésions que lorqu'un traitement corticoïde s'avère totalement inefficace.

A.5.- BRONCHITE ET BRONCHIOLITES CHRONIQUES ASTHMATIQUES AVEC EMPHYSEME PULMONAIRE

Les symptômes, ici, sont les mêmes que ceux de bronchite ou de bronchiolite chroniques asthmatiformes avec cependant des périodes de rémission moins évidentes, une persistance de l'augmentation du champ de percussion malgré des traitements corticoïdes.

A.6.- EMPHYSEME PULMONAIRE

Dans ce groupe, il n'y a pas, théoriquement, de signes de bronchite ou de bronchiolite. Cependant, l'auteur signale ne pas avoir rencontré un cas d'emphysème pulmonaire pur.

L'effort de classification de Gerber est louable dans la mesure où il a essayé d'éclaircir le flou qui entoure cette pathologie particulière du cheval. Ce flou est encore mieuxperçu par le fait qu'en anglais, on parle indifféremment de "heaves", ou de "pulmonary alveolar emphysema", ou de "broken wind" ou de "C.O.P.D. ' (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) pour désigner ces affections. Cependant, les distinctions qu'il a faites sont très subtiles et ne traduisent en fait que des états évolutifs d'une même maladie exprimée indifféremment suivant la résistance de l'individu, l'agent causal et sa durée d'action. Aussi, nous utiliserons volontiers le terme de maladies respiratoires chroniques pour désigner tout cet ensemble.

LESIONS PULMONAIRES	SIGNES CLINIQUES						
	Chronique ou intermittent	Dyspnée	Toux	Jetage	Sons bronchiques	Crépitation	Fièvre
Spasme bronchique ou Bronchiolaire	+	+	-	(peu)	sifflements	-	-
Bronchite ou bronchiolite	+	+	+	séreux muqueux purulent	secs humides	-	?
Emphysème	+	+	-	-	-	+	-
Pneumonie interstitielle	+	+	+	?	-	-	?
Spasmes ou oblitérations des artères bronchiolaires	+	+	?	?	?	-	-

TABLEAU N° 5 : Maladies respiratoires chroniques des chevaux

(d'après Mc Pherson (E.A.) et coll.) (107)

Mais nous parlerons d'accès de pousse pour parler des crises asthmatiformes qui peuvent survenir sur un fond de bronchite ou de bronchiolite chroniques ou d'emphysème pulmonaire. Cependant, sur le tableau (n°5) emrpunté à Mc Pherson et coll. (107), nous résumons les différents signes cliniques.

Avant d'aborder l'étude lésionnelle puis pathogénique de ces maladies, nous donnerons d'abord un aperçu des mécanismes généraux de défense de l'appareil respiratoire.

B/ Mécanismes de défense de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire est le premier à réagir à la composition de l'atmosphère ambiante. Pour lutter contre les substances nocives et les microorganismes que celle-ci peut contenir, l'organisme met en jeu un certain nombre de processus impliquant l'intervention de l'appreil muco-ciliaire et du réflexe de toux (action non spécifique), puis le système immunologique (action plus ou moins spécifique).

B.1.- LE REFLEXE DE TOUX ET L'APPAREIL MUCO-CILIAIRE

" La toux est une expiration brusque, bruyante, tantôt volontaire, tantôt réflexe, due à une irritation du larynx et des bronches "(53). Chaque fois qu'une substance ou tout autre particule étrangère irritent la muqueuse laryngée ou bronchique, le réflexe de toux est déclenché et a pour but d'assurer leur évacuation. Cette action bénéfique complète très souvent celle de l'appareil mucociliaire qui assure l'élimination de près de 90 p.100 des particules inhalées dont le diamètre est supérieur à 2-3 µ (116). En effet, ces particules sont adsorbées sur la couche de mucus de l'arbre trachéo-bronchique et remontées grâce aux battements des cils. Les deux moyens de défense sont non spécifiques.

B.2.- LE SYSTEME IMMUNOLOGIQUE

a) Système humoral

Les Ig assurant la défense de l'appreil respiratoire ont une double origine :

- Origine sanguine. Il y a une transudation des Ig sériques vers le mucus bronchique.

- Origine locale. En plus des Ig A s, toutes les classes d'Ig peuvent être secrétées localement.

Les fonctions biologiques de ces Ig diffèrent plus ou moins suivant le type. Ainsi, les Ig G, non seulement assurent une fonction de neutralisation et d'agglutination, mais jouent également un rôle prédominant dans l'opsonisation de certaines particules (71), facilitant ainsi leur phagocytose par les macrophages. Il semblerait en effet, du moins chez l'homme, que les macrophages alvéolaires auraient des récepteurs pour le fragment Fc des Ig G et non pour celui des Ig M ou Ig A. Les Ig M interviennent dans l'agglutination et la lyse de certaines bactéries, alors que les Ig E, pour les espèces chez lesquelles elles sont identifiées, sont le support humoral des réactions anaphylactiques. Quant aux Ig A, elles sont impliquées dans l'agglutination de particules, la neutralisation des toxines et des virus, l'inhibition de la croissance des bactéries (71).

b) Système cellulaire

Les macrophages alvéolaires jouent un rôle très important dans la défense de l'appareil respiratoire. Non seulement ils secrètent l'interféron (116), substance protéique inhibant la multiplication virale, mais aussi ils assurent la phagocytose, action spécifique ou non. L'immunité cellulaire spécifique est assurée par les lymphocytes T qui secrètent des lymphokines assurant la mobilisation et l'activation des macrophages.

Tels sont évoqués, brièvement, les moyens de défense de l'appareil respiratoire. Cependant, il arrive des fois que le but visé par le système immunitaire soit dépassé et il survient des maladies immunes : on parle alors de maladies pulmonaires allergiques. Tous les différents types d'hypersensibilité sauf, à un moindre degré, le type II, interviennent dans la pathogénie de ces maladies. L'hypersensibilité de type I se manifeste surtout au niveau des bronches en provoquant une contraction des muscles lisses, une hypersécrétion de mucus, un oedème de la muqueuse et de la sous-muqueuse avec vasodilatation vasculaire. L'hypersensibilité de type IV a comme lieu de prédilection surtout les cloisons interalvéolaires. Quant à l'hypersensibilité de type III, elle peut créer des lésions aussi bien au niveau de l'arbre bronchique que dans les alvéoles. Il est évident que les distinctions que nous venons de faire ne tiennent compte que de la fréquence relative des différents types d'hypersensibilité dans telle ou telle localisation sinon toutes les réactions peuvent survenir dans un endroit donné.

c) Etude lésionnelle des maladies respiratoires chroniques du cheval.

Comme les symptômes, les lésions observées chez les chevaux à maladies respiratoires chroniques sont très diverses. Cependant, Gerber (49) a trouvé, dans tous les cas qu'il a étudiés des lésions de bronchite et de bronchiolite. Le tissu périchronchiolaire est infiltré de mononucléaires. Il y a une hyperplaxie des muscles lisses et des glandes à mucus. Souvent, on note une vascularite. Le tissu intestitiel, très invariablement, est infiltré de granulocytes éosinophiles, signe d'une réaction immunologique car ces granulocytes phagocytent les complexes Ag-Ac. Au stade d'emphysème pulmonaire, la lésion caractéristique est l'existence de poches d'air résultant de l'amincissement puis de la déchirure des parois alvéolaires. Du point de vue hématologique, on note une leucocytose. Lowel (82) signale, qu'au début, le taux des éosinophiles baisse puis il va augmenter graduellement.

d) Etio-pathogénie

Les lésions pulmonaires des chevaux atteints de maladie respiratoire chronique ont des ressemblances avec celles rencontrées dans l'asthme de l'homme, à savoir : infiltration du tissu interstitiel par des éosinophiles, hyperplaxie des cellules à mucus et des muscles lisses.

Depuis très longtemps, on avait constaté que l'état des chevaux malades était amélioré quand on les mettait au pré, mais les crises réapparaissaient après leur rentrée dans l'écurie. Ces constatations épidémiologiques et lésionnelles ont fait penser à une origine allergique de certaines maladies respiratoires chroniques du cheval. On a alors cherché à connaître les allergènes en cause, les médiateurs chimiques et les réactions biologiques qui interviennent dans la pathogénie. Dans beaucoup de cas, on a montré que les foins moisis constituent les facteurs sensibilisants. Les tests intradermiques faits avec des extraits de moisissures montrèrent une hypersensibilité de type I et ou de type III (41,55). On peut dire que les spores fongiques se trouvant dans le foin moisi ou dans l'air de l'écurie, une fois inhalées, sensibiliseraient la muqueuse du tractus respiratoire avec la production d'Ac réaginiques qui, lors d'inhalation déchaînante, feront libérer des médiateurs chimiques par les mastocytes, à savoir : Histamine, sérotonine, SRS A. etc... Ces substances, par leurs propriétés pharmacologiques, provoquent le bronchospasme et toute la symptomatologie caractérisant l'accès de pousse. Des anaphylaxies expérimentales provoquées

chez le cheval (18, 43, 80, 86) reproduisent les symptômes et des lésions trouvées dans les accès de pousse. D'après Cook (W.R.) (27), l'apparition d'emphysème résulterait de la conjonction de deux mécanismes:

- La muqueuse bronchique réagit aux spores fongiques par une simple inflammation produisant une sorte de valve qui permettrait l'entrée d'air dans le poumon mais entraverait sa sortie. Il en résulterait une distension des alvéoles pulmonaires (emphysème structurel irréversible).

- Alternativement avec cette inflammation, la muqueuse pourrait réagir par une réaction allergique de bronchospasme chronique. Cet état peut être aggravé, lors d'exercices chez le cheval de course, par un réflexe vagal allant jusqu'à la rupture des capillaires sanguins des bronches et des alvéoles. Ceci entraîne d'ailleurs une épitaxis chez le cheval atteint car, contrairement au cas de l'homme chez lequel il y a hémoptysie lors d'hémorragie pulmonaire, le sang sortira par les naseaux (26).

Tout ceci relève du phénomène général suivant : Ac réaginiques Ag mastocytes → médiateurs chimiques → inflammation et spasme musculaire.

Les différents médiateurs chimiques des réactions anaphylactiques n'ont pas la même importance dans la contraction des muscles bronchiques lors de ces affections asthmatiformes du cheval. En effet, bien qu'on ait montré qu'une injection intraveineuse d'histamine à des chevaux emphysémateux provoque les symptômes d'accès de pousse, il ne semble pas que l'histamine joue un rôle dans l'emphysème pulmonaire du cheval. Son taux demeure normal dans le sang, que ce soit en période de calme respiratoire ou au cours de l'accès de pousse. De plus, les anti-histaminiques de synthèse sont sans effet sur cette maladie, quelle qu'en soit la manifestation morbide (14). Par contre, en ce qui concerne la sérotonine, Eyre (P.) (42) a enregistré un taux plus élevé chez les chevaux à emphysème pulmonaire que chez les chevaux normaux. Quant à la SRS-A, aucune donnée ne fournit, à notre connaissance, son taux chez les chevaux emphysémateux.

En ce qui concerne le type réel d'Ac qui intervient dans cette hypersensibilité immédiate chez le cheval, une imprécision subsite encore. En effet, chez certains animaux et chez l'homme en particulier, on sait que les Ig E et secondairement certaines Ig G sont responsables des réactions anaphylactiques. Par contre, chez le cheval, même si Eyre (P.) (42) parle de la présence d'Ac homocytotropes, on ne sait pas encore la classe à

laquelle ils appartiennent. Cependant les Ig ab semblent être responsables des réactions d'anphylaxie cutanée passive (115) et il n'est pas impossible, bien que ceci nécessite une expérience de confirmation, qu'elles soient impliquées dans les accès de pousse du cheval. Si une telle éventualité s'avère réelle, il n'est donc pas étonnant, dans la mesure où les Ig ab sont précipitantes, que des tests intradermiques fournissent des réactions d'hypersensibilité de type immédiat et de type Arthus. Ce dernier est impliqué dans la pathogénie de la maladie du poumon du fermier, de la maladie des éleveurs d'oiseaux. Chez le cheval, des symptômes et lésions similaires à ces maladies humaines ont été décrits (107) . Mansmann (R.A.) et coll.(109), chez deux chevaux à maladie respiratoire chronique, ont décelé des Ac précipitants contre des Ag des volailles qui vivaient dans l'écurie avec les malades. Il a d'autre part démontré, par des tests intradermiques, que les chevaux concernés développaient une hypersensibilité semi-retardée. On pourrait donc dire que les hypersensibilités de type I et de type III (type Arthus) interviennent, de concert ou isolément, dans la pathogénie des maladies respiratoires chroniques du cheval. Les Ac responsables peuvent être uniquement de type Ig G_{ab} car ces Ig sont non seulement précipitantes mais aussi sont à même d'entraîner des réactions anaphylactiques. Il n'est pas cependant impossible que deux classes différentes d'Ig puissent intervenir :

- Une de type Ig E (?), qui sera à découvrir, responsable des hypersensibilités immédiates.

- Les Ig G_{ab} responsables des phénomènes d'Arthus.

Ces deux types d'Ac pourraient agir en même temps et créer leurs lésions spécifiques chez le même malade. Beaucoup de cas similaires sont connus chez l'homme. C'est à propos de ces cas que Molina (Cl.) (116) disait : " Cette séparation entre deux grands groupes d'hypersensibilité (I et III) aux mêmes Ag est commode sur le plan didactique mais ne correspond pas toujours exactement aux faits cliniques et aux données biologiques. Il est fréquent en effet de constater, chez des sujets non atopiques atteints de pneumopathie interstitielle allergique, des réactions cutanées précoces de type réaginique. C'est qu'il existe chez ces sujets une petite quantité d'Ac Ig E qui peuvent être suffisants pour provoquer des réactions asthmatiques. A l'inverse, on peut voir se développer chez des sujets atopiques, sous l'influence d'une stimulation antigénique massive, des Ac précipitants ; ainsi, chez le même malade, peuvent exister les deux formes d'hypersensibilité dont la survenue est chronologiquement différente ".

e) Conclusion

Nous pensons que des recherches sont encore nécessaires pour identifier, dans les maladies respiratoires chroniques du cheval, les Ac impliqués et clarifier les parts respectives des réactions de type anaphylactique et de type Arthus. Il est aussi certain que toutes ces maladies ne relèvent pas exclusivement de l'allergie. Si l'âge et le climat sont incriminés, des infections respiratoires aiguës, mal traitées, peuvent évoluer vers la chronicité. Cependant, il n'est pas impossible que puissent se surajouter, à de tels cas, des types asthmatiformes (49). On pourrait même supposer que les microorganismes, en altérant la muqueuse respiratoire, favorisent la pénétration des Ag inhalés et leur contact plus rapide avec les cellules immunocompétentes qui seront ainsi sensibilisées (107).

En vue du traitement, il est nécessaire de porter un diagnostic étiologique précis de la maladie respiratoire concernée. Pour cela, les renseignements épidémiologiques sont d'un grand intérêt. On pourra ensuite mettre en oeuvre des tests biologiques déjà employés chez l'homme : tests intradermiques, tests d'inhalation, recherche d'Ac précipitants contre un allergène donné. Mc Pherson (107) préconise aussi une radiographie pulmonaire pour déceler la présence d'éventuels granulomes. On a suggéré aussi la mesure de la pression intrathoracique et de la $P\,O_2$ du sang artériel (108). Ces mesures fastidieuses, ne sont pas faciles d'application courante et ne nous paraissent pas être une technique à retenir.

Dans la mesure où la maladie respiratoire chronique est due à une allergie au foin moisi, le retrait de l'animal du risque constitue l'acte thérapeutique fondamental. Pour cela, on changera la litière, fournira un bon foin à défaut de mettre l'animal au pré. Quant au traitement médical, l'administration de corticoïdes (Déxaméthasone : 10-20 mg/jour tous les 8 jours ; Solumédrol : 200 mg/jour) peut faire rétrocéder les symptômes. On pourrait éventuellement essayer le cromoglycate disodique utilisé chez l'homme pour le traitement de fond de l'asthme. Mais malheureusement, la présentation commerciale actuelle (en inhalation) ne se prête pas à une utilisation chez le cheval. Ce produit considéré comme empêchant la dégranulation des mastocytes s'avèrerait inefficace dans le traitement des crises elles-mêmes mais empêcherait leur apparition. Haliwell (55) préconise des traitements de désensibilisation qui nous paraissent comporter cependant un grand risque. En effet le principe de

la désensibilisation est la sollicitation de l'organisme pour produire des Ac précipitants qui, en se fixant sur l'Ag bloqueront l'action des réagines non précipitantes. Or, s'il s'avère réel que les Ig G_{ab} sont les seuls Ac réaginiques chez le cheval, le taux de ces Ac, qui sont aussi précipitants, augmentera au cours des séances de désensibilisation et ils pourront entraîner des réactions de type Arthus. Enfin, si la maladie est au stade d'emphysème pulmonaire irréversible, aucun traitement n'est efficace. Dans ces conditions, on ne peut qu'aider le cheval à mieux supporter ses difficultés et ce, par administration de toniques arsenicaux telle que la liqueur de Fowler (Soluté d'Arsénite de K) à la dose de 10 à 50 g/j.

CHAPITRE V

L'ICTERE HEMOLYTIQUE DU POULAIN NOUVEAU-NE

A/ Définition

L'ictère hémolytique du poulain nouveau-né est une anémie hémolytique résultant d'une incompatibilité sanguine entre la jument et le poulain, ce dernier ayant hérité ses Ag érythrocytaires de l'étalon.

Une maladie semblable était connue chez l'homme et chez le muleton. Le premier cas décrit chez le poulain a été celui de Coombs et coll. en 1948 (30). En 1949, Berthelon rapportait de telles constatations en France (10).

C'est un accident sporadique dont la fréquence avait été estimée en Angleterre par Cronin, en 1955, à 1 p.100 (32). Cependant Franks estime que ce taux est plus faible que la réalité car, selon lui, bien des poulains meurent de maladie hémolytique sans que le diagnostic exact ne soit établi (45).

B/ Clinique

A la naissance, le poulain est normal. Mais 8 à 12 heures après les premières tétées, les symptômes apparaissent. La rapidité de leur apparition est fonction de la sévérité de l'hémolyse. On constate une faiblesse et une léthargie progressives. Conjointement à ces signes, les muqueuses pâlissent puis deviennent ictériques. On observe une tachycardie et une tachypnée. L'hémoglobinurie est inconstante. En général , il y a évolution des symptômes sans hyperthermie et la mort peut survenir à tout moment.

Du vivant de l'animal, les lésions observées sont les suivantes :

- une diminution du nombre des globules rouges qui, normalement étant de 8 à 10 millions/mm^3, peut descendre jusqu'à 1 million par mm^3 dans les cas sévères (79).
- une diminution de l'hématocrite jusqu'à 3 p.100 parfois alors qu'il est normalement de 43 p.100.

A l'autopsie, les lésions sont fonction de la gravité et de la durée de la maladie, ce en raison de la toxicité de la bilirubine non conjuguée et du degré de l'anoxie. On pourra constater une pâleur ou un état ictériqu des tissus. Sur le foie, les lésions vont d'une simple image de phagocytose érythrocytaire par les cellules de Kupffer à la nécrose des hépatocytes. La rate peut être volumineuse et gorgée de sang, mais elle peut aussi avoir un volume normal avec des dépôts d'hémosidérine. Parfois, on constate que l reins sont mous et présentent souvent des lésions de dégénérescence des cellules épithéliales. Les lésions cardiaques apparaissent plus tard et son constituées de pétéchies ou de dégénérescence cellulaire (37).

C/ Etiopathogénie

C.1.- LES GROUPES SANGUINS DES CHEVAUX

Lors des premières observations d'ictère hémolytique du poulain nouveau-né, on avait soupçonné, comme étiologie de la maladie, une incompatibilité sanguine entre la jument et le poulain et ce en référence au cas de l'homme et du muleton. Cependant, à cette époque, on ignorait beaucoup des facteurs érythrocytaires des équidés. Mais de grands progrès ont été faits dans ce sens. Actuellement, on distingue 7 systèmes antigéniques sur les globules rouges du cheval. (Voir tableau n°6). Ils sont complètement indépendants les uns des autres et peuvent être hérités individuellement (142). Dans ces systèmes antigéniques, les différents facteurs érythrocytai sont d'antigénicités différentes. Les facteurs Aa et Ca semblent être les plus antigéniques et les plus en cause dans l'anémie hémolytique du poulain nouveau-né (142).

SYSTEME ANTIGENIQUE	A	C	D	K	P	Q	U
Facteurs érythrocytaires	Aa Ab: Ac	Ca	Da :Db, Dc: :Dd, De: :Df	Ka	Pa Pb	Qa R S	Ua

Tableau n°6 : groupes sanguins des chevaux.
(D'après Scott et coll.) (142).

C.2.- SENSIBILISATION DE LA JUMENT

Il existe des iSO-Ac naturels dans le sang des chevaux (9), mais ils sont à un taux tellement faible qu'ils ne provoquent pas un ictère par incompatibilité. Il semble aussi, contrairement au cas de l'homme, que l'absence d'un Ag érythrocytaire chez un cheval n'implique pas systématiquement la présence, chez le même cheval, d'un Ac dirigé contre ce facteur. Il apparait donc que l'apparition d'un ictère du nouveau-né par incompatibilité sanguine ne peut être que le résultat d'une sensibilisation de la jument aux érythrocytes du foetus. Cependant, jusqu'à présent, les modalités de cette sensibilisation ne sont pas encore bien déterminées. Doll (38) a envisagé l'éventualité d'une sensibilisation grâce à des vaccins équins préparés à partir des poumons du foetus. Quant à Leveillard (79), il n'écarte pas l'éventualité d'une hétéro-immunisation en raison d'observations faites par Mme Podliachouk. Cet auteur (127), a constaté la présence d'iso-agglutinines chez 30 p.100 des chevaux utilisés pour la production de sérum contre 17 p.100 chez les chevaux neufs. Il a conclu qu'une immunisation bactérienne stimule l'élaboration de ces iso-Ac. Le même auteur signale aussi une communauté antigénique entre les érythrocytes de certains chevaux et le méningocoque Neisseria meningitidis. Néanmoins, l'éventualité d'une hétéro-immunisation nous paraît être une exception pour l'apparition d'ictère hémolytique du poulain. En effet, on a toujours constaté que l'apparition d'un poulain ictérique, sauf un cas signalé par Brion (16), survenait toujours à partir de la 2ème gestation. Hors si l'hétéro-immunisation était en cause, on aurait pu constater l'accident aussi bien chez les primipares que chez les pluripares. Les faits observés jusqu'à présent laissent supposer une sensibilisation lors des premières gestations incompatibles. Une deuxième sollicitation du même genre entraînera une réponse secondaire et l'apprition d'un poulain à anémie hémolytique. Il a été émis l'hypothèse que seules des anomalies placentaires permettent

le passage d'Ag érythrocytaires foetaux dans la circulation sanguine de la jument pleine, entraînant ainsi la sensibilisation (11). Franks, Scott et coll (45 et 142) pensent que l'immunisation primitive de la jument a lieu à la faveur d'une hémorragie lors des premières gestations, ce qui permet aux globules rouges foetaux de passer dans la circulation de la jument poulinière. Une réponse II^{re} pourra être obtenue par n'importe quel tissu foetal lors d'une autre gestation incompatible.

C.3.- PATHOGENIE DE L'ANEMIE

Normalement, la placentation épithéliochoriale de la jument ne permet pas le passage des Ig à travers le placenta pour atteindre le foetus et influer sur son développement. Le poulain est donc sain à la naissance. Cependant, lors des premières tétées, les iso-Ac concentrés dans le colostrum passeront à travers la paroi intestinale et gagneront la circulation générale. Selon Mme Podliachouk (128) , les Iso-Ac immuns, apparaissant après une immunisation de 3-4 semaines, sont agglutinants et de type 19 s ; après une immunisation de 8 semaines, ils sont soit agglutinants, soit hémolysants mais de type 7 s toujours. L'augmentation du taux des Iso-Ac chez la jument poulinière survenant entre le 8ème et 10ème mois de gestation incompatible, il y a lieu de croire que les Ac provoquant l'anémie chez le nouveau-né sont soit des hémagglutines, soit des hémolysines. Dans ces conditions, l'anémie, dans l'ictère hémolytique du poulain résulterait de deux mécanismes :

- une hémolyse intravasculaire due aux hémolysines
- une hémolyse extravasculaire des globules rouges agglutin

Cependant, on a signalé que la gravité de la maladie n'est pas toujours en relation avec le taux sérique des Iso-Ac chez la jument (37, 66, 122).

D/ Diagnostic

On soupçonnera l'ictère hémolytique chez un poulain qui, dès les premières heures ou les premiers jours de sa vie, présente une pâleur des muqueuses, de l'adynamie, une tachycardie, et une tachypnée sans élévation de température. Ce soupçon s'impose d'emblée si l'on sait que la jument a déjà donné un poulain ictérique. Le diagnostic positif n'est établi qu'à la faveur d'examens de laboratoire : numération des globules rouges,

hématocrite, dosage de l'hémoglobine sérique, dosage de bilirubine, examens immunologiques. Ces derniers sont très importants et permettent la mise en évidence d'Iso-Ac. A cette fin, on pourra utiliser les tests suivants :

- test d'agglutination directe par la mise en présence de globules rouges du poulain et du sérum de la jument,
- test de fixation du complément,
- test de Coombs indirect à partir des globules rouges de l'étalon et du sérum de la jument ou le test de Coombs direct en utilisant les hématies du poulain malade. Les deux tests de Coombs permettent de déceler des Ac incomplets,
- test d'agglutination des globules rouges traités par une enzyme protéolytique (trypsine ou papaïne). Ce traitement enzymatique permet ou de déceler de nouveaux Ag érythrocytaires profonds ou de modifier l'équilibre électrique de la membrane globulaire. Quoi qu'il en soit, cette technique permet, autant que les tests de Coombs, de mettre en évidence les Ac incomplets. Leveillard (79) a utilisé cette méthode et pense qu'il est aussi fiable que les tests de Coombs.

E/ Traitement

Si le diagnostic d'ictère hémolytique est établi très tôt, on peut espérer une récupération de l'animal atteint moyennant un traitement adéquat. La première opération consiste à séparer le poulain de sa mère. Cette dernière sera traite durant quelques jours et,pendant ce temps, le poulain recevra un lait de vache adapté. On lui fera une exanguino-transfusion avec un sang compatible dont le volume et le rythme sont fonctions de la sévérité de l'anémie (500 ml à 3 l environ). Scott et Jeffcott (142) préfèrent l'injection de suspension physiologique de globules rouges prélevées chez la mère et préalablement lavés. Comme traitement complémentaire, on fera une antibiothérapie préventive, l'administration d'hépato-protecteur, de vitamines (/vit. B 12) et éventuellement de corticoïdes qui tendront à ralentir l'hémolyse (79).

F/ Prophylaxie

Si une jument a déjà mis bas un poulain ictérique, on devra, lors de la prochaine gestation, faire un test de Coombs indirect avec son

sérum pris vers les 8ème - 10ème mois et des globules rouges de l'étalon. Dans le cas d'un résultat positif, le poulain sera séparé, dès la naissance de sa mère. On traira régulièrement cette dernière pour faire baisser le taux des Ac colostraux. Comme pour le traitement le poulain recevra un lait de vache adapté. En principe, après le 3ème jour, on pourra remettre le poulain avec sa mère car la paroi intestinale n'est plus perméable aux Ac à partir de la 36ème heure.

Dans le cas d'un résultat négatif du test de Coombs, on devra quand même être assez attentif car selon Leveillard (79), il peut s'expliquer de 2 façons :

- Ou bien le poulain a le type antigénique de sa mère et il n'y a rien à craindre,
- ou bien, il n'y a pas, au cours de la gestation, de passage des Ag foetaux dans le sang de la mère, ce qui n'exclut pas du tout la possibilité de voir se développer une maladie hémolytique chez le poulain nouveau-né si son sang est incompatible avec celui de sa mère, puisque les Ac anti-érythrocytaires persistent longtemps dans le sang de la poulinière.

Enfin, il est souhaitable de faire saillir la jument par un étalon avec lequel elle n'a pas d'incompatibilité sanguine.

CHAPITRE VI

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE

A/ Définition

L'anémie hémolytique auto-immune (A.H.A.) est une anémie résultant d'un dysfonctionnement immunitaire aboutissant à la production d'Ac contre les propres hématies de l'organisme qui seront ainsi lysées.

Par rapport à cette dénomination d'A.H.A., Doods (39) préfère le terme de maladie auto-immune hémolytique car il estime que tous les individus présentant ce dysfonctionnement immunitaire ne font pas nécessairement une anémie et un ictère. Néanmoins nous continuerons d'employer le terme d'A.H.A. bien que cela puisse paraître assez restrictif car c'est l'anémie, avec son cortège symptomatologique, qui justifie le plus souvent la visite du vétérinaire.

C'est Farrely et coll.(44) qui ont décrit en 1966, le premier cas d'A.H.A. chez le cheval. Depuis, beaucoup de cas ont été rapportés dans cette espèce.

B/ Clinique

Les lésions et les symptômes présentés par les animaux lors d'A.H.A. sont très variables selon les individus, l'état d'avancement de la maladie, son association ou non à une autre entité pathologique. D'ailleurs, on a coutume de faire la distinction suivante :

- l'A.H.A. symptomatique. Elle constitue un des caractères d'une maladie bien déterminée. C'est le cas, mais à un moindre degré, dans l'anémie infectieuse équine que nous verrons dans le prochain chapitre. Nous n'envisagerons pas ici ce groupe.

- l'A.H.A. secondaire. Ici, il y a une association, mais non nécessaire, avec une autre maladie. C'est le cas d'A.H.A. lors de purpura thrombocytopénique ou de lymphomatose (44).

- Enfin l'A.H.A. idiopathique. Dans ce cas, il n'y a ni cause apparente, ni association avec une autre maladie. Si aucune statistique n'est faite chez le cheval pour avoir une idée sur sa fréquence, on estime qu'elle constitue 25 - 30 p.100 des A.H.A. chez l'homme, mais 60 - 70 p.100 chez le chien (39).

L'anémie hémolytique auto-immune est en général une maladie d'évolution longue. Au début, c'est une faiblesse de l'animal qui frappe son propriétaire. Malgré une bonne alimentation et l'administration de fortifiants, il ne profite pas. Il est abattu, léthargique. Puis, au bout de quelques semaines, voire un mois, les muqueuses deviennent pâles ou ictériques. Il peut y avoir augmentation des battements cardiaques et de la fréquence respiratoire. Deux cas d'hémoglobinurie ont été cités (3,81). Mais on pensera à une anémie dès que la pâleur des muqueuses est apparue. A ce moment, on fait des examens sanguins qui révèlent : une diminution du nombre des globules rouges et de l'hématocrite, une augmentation de la bilirubine totale. L'anémie peut être normocytaire (3). Le nombre des leucocytes est en général augmenté en raison d'une intense activité érythropoiétique de la moelle osseuse. Toutes ces lésions feront penser à une hémolyse d'origine infectieuse (/leptospirose) ou parasitaire (/babesiellose). Mais les recherche orientées dans ces sens seront négatives alors que le test de Coombs direct s'avèrera positif. Ceci affirmera qu'un phénomène immunologique intervient dans cette anémie. Cependant, Moriarty signale un cas où le test de Coombs était négatif (118). Anderson (3), lui, rapporte un exemple où le premier test de Coombs était négatif alors qu'un deuxième effectué vingt jours plus tard a été positif. Des fois, on est frappé par une auto-agglutinabilité rapid des globules rouges lors de la prise de sang (25).

A l'autopsie des différents animaux morts d'A.H.A., les lésions trouvées ne sont pas uniformes. Anderson (3) signale une légère spénomégalie et beaucoup d'hémosidérine dans les cellules de Kupffer. Moriarty (118) cite des cas de glomérulonéphrite, des granulations inflammatoires au niveau de la rate avec dépôts d'hémosidérine. Enfin, quant à Farrely (44), il a noté des lésions dégénératives dans certains parenchymes : foie, coeur et rein.

C/ Etiopathogénie

C.1. - LA SEROLOGIE

Dans l'espèce canine, il a été montré que 60 p.100 des chiens atteints d'A.H.A. ont un sérum à activité antiplaquettaire et due à la présence d'Ac antiplaquettes. Ces Ac sont des Ig G élaborées au niveau de la rate (158). Chez le cheval, aucune recherche ne fait état de la présence d'une telle activité. Cependant, tous les chevaux atteints d'A.H.A. ont des Ac anti-hématies, Ac qui sont révélés par différents tests dont le test de Coombs direct, la fixation du complément, l'hémagglutination des globules rouges autologues et homologues (118). Les Ac ainsi décelés ne présentent leur activité maximale qu'à des températures basses. On les appelle des Ac froids par opposition à ceux dits chauds, dont l'activité maximale est à 37° C en général.

SERUMS	t° de réaction	AGGLUTINATION DE	
		Globules rouges autologues	Globules rouges homologues
Sérum recueilli assez tôt	4°C	1 +	4 +
	37° C	-	±
Sérum recueilli plus tard	4° C	1 +	4 +
	37° C	-	2 +

Tableau n° 7 : Résultats de réactions d'agglutination de globules rouges autologues et de globules rouges homologues par des agglutinines froides.
(D'après Moriarty) (118).

Les Ac froids sont essentiellement des Ig M. Moriarty (118) confirme cette composition par les expériences suivantes : il centrifuge le sérum de chevaux à A.H.A. dans un gradient de sucrose et il teste l'activité des différentes fractions. Seule la fraction lourde agglutine les hématies à basses températures. Cette activité est détruite par le β-mercaptoéthanol, agent dissociant les différentes sous-unités des Ig M. Bien que Collins (25) ait signalé la présence d'Ac Ig G dans le sérum d'un cheval à A.H.A., il

apparaît donc que l'activité anti GR (globules rouges) dans cette maladie est due à des Ig M.

C.2.- LES MODES D'ACTION DES AC ANTI-GR

Sauf dans deux cas (3,81), on ne signale pas d'hémoglobinurie dans l'A.H.A. du cheval. Ceci suppose que, dans cette affection l'hémolyse est essentiellement extravasculaire. Les hématies ayant fixé les Ac auront des modifications sur leur membrane, voire une augmentation de leur fragilité. Elles seront retirées de la circulation générale et détruites par le système réticulo-histiocytaire avec ou sans l'aide du complément. Pour Moriarty (118), cette hémolyse extravasculaire est importante dans la mesure où, non seulement le complément du cheval a une faible activité hémolytique (prouvée uniquement in vitro), mais aussi les Ac froids peuvent se fixer sur les globules rouges aux températures physiologiques et n'entraînent pas une hémagglutination. Ces globules rouges modifiés seront donc détruits par le système réticulo-histiocytaire.

C.3.- LE MODE DE FORMATION DES AC ANTI-GR

Le mode de formation des Ac anti-GR reste encore dans le domaine des suppositions aussi bien dans l'A.H.A. du cheval que dans celles de l'homme ou du chien. Les différentes hypothèses proposées sont les suivantes :

a) Une altération primitive de la membrane globulaire, sous l'influence d'un microorganisme par exemple, entraîne la production d'Ac anti-GR contre les hématies modifiées (25,44,81).

b) La production d'auto-Ac anti-GR peut résulter d'une rupture de tolérance par réaction croisée entre des éléments exogènes (microorganismes par exemple) et les hématies de l'organisme (81).

c) Un dysfonctionnement primitif du système immunitaire (39,42,81). A l'appui de cette thèse, on a constaté que l'A.H.A., dans d'autres espèces, est souvent associée à d'autres immunopathies, ou bien, est fréquente dans certaines races (39).

d) Des médicaments peuvent être à l'origine de l'A.H.A. 3,39), en se comportant comme des haptènes : ils peuvent s'adsorber sur les GR et sensibiliser les cellules lymphocytaires. Une deuxième sollicitation

par le même produit conduit à la production massive d'Ac qui détruiront les GR l'ayant adsorbé. La pénicilline est souvent citée en exemple dans ces cas.

Comme les A.H.A. ne sont pas uniformes, nous pensons que selon les cas, tel ou tel des mécanismes proposés peut être à l'origine de la production d'Ac anti-GR.

D/ Traitement

Anderson (3) signale avoir obtenu un bon résultat par l'administration de dexaméthasone avec une dose d'attaque de 50 mg/jour puis d'une dose d'entretien de 10 mg/jour. Dodds (39) fait état de traitements donnant des résultats plus ou moins bons et essayés jusqu'à présent chez le chien et chez l'homme ; il s'agit de la splénectomie, de l'irradiation ou de l'administration surveillée d'antimitotiques.

CHAPITRE VII

L'ANEMIE INFECTIEUSE DES EQUIDES

A/ Définition

L'anémie infectieuse des équidés (A.I.E.) est une maladie contagieuse, virulente, inoculable, spéciale aux équidés, affectant habituellement une allure chronique semée d'épisodes aiguës, et due à un ribovirus.

Transmise surtout par des insectes piqueurs, elle se traduit cliniquement par de la fièvre, de l'abattement et une anémie progressive. Les noms d'anémie infectieuse ou " d'anémie pernicieuse ", " d'anémie épizootique ", de " typho-anémie " sont surtout des qualifcatifs caractérisant le phénomène de destruction globulaire qui accompagne ou achève l'évolution de certaines formes du processus infectieux. Enfin, la synonymie " Maladie de Vallée " est souvent employée en hommage au chercheur Vallée qui, avec Carré, démontra l'origine virale de la maladie.

B/ Symptômes

l'A.I.E. est une maladie protéiforme d'évolution plus ou moins longue et pouvant se traduire par quatre formes cliniques : chronique, aiguë, fruste et inapparente. La période d'incubation, dont le minimum est de sept jours, est très variable : sept jours à une année.

B.1.- FORME AIGUË

Elle est moins fréquente et se traduit surtout par une allure septicémique. D'emblée, apparait une hyperthermie (40-41°C) durable. Il y a un état de torpeur, d'abattement et d'anorexie. L'animal atteint présente des coliques, une diarrhée souvent hémorragique. Les battements cardiaques et la respiration sont accélérés. Dans 75 p.100 des cas, la mort survient en 8-10 jours sinon cette forme passera à l'état chronique.

B.2.- FORME CHRONIQUE

Elle est la plus fréquente. Ici, la fièvre est récurrente et se manifeste par des accès de 2-6 jours séparés par des périodes apyrétiques de quelques jours à quelques semaines. L'anémie est progressive et se manifeste d'abord par une moindre aptitude à l'exercice ou au travail. L'animal parait sommeiller et sa démarche est lourde et lente. Progressivement, les muqueuses deviennent de plus en plus pâles. Il y a une tachycardie et une dyspnée d'effort. Dans les cas graves, on voit apparaître des oedèmes déclives, froids, indolores, fugaces d'abord puis persistant à la longue. L'animal dépérit. Tous ces symptômes évoluent par crises séparées par des périodes de rémission plus ou moins longues. Quand elles sont plus rapprochées, la mort est rapide. Mais dans bien des cas, cette dernière ne survient qu'à la suite de nombreuses complications (salmonellose, néphrite...etc) ne manquant pas d'égarer le clinicien du diagnostic réel. Mais durant toute l'évolution de la maladie, il y a une virémie dont l'importance peut varier.

B.3.- FORMES FRUSTE ET INAPPARENTE

Elles ne sont découvertes qu'à la faveur d'examens biologiques bien que la forme fruste soit trahie par des irrégularités thermiques.

C/ Lésions

Elles sont très variées et non caractéristiques. Très fréquemment, il existe une disparité entre la gravité des symptômes observés du vivant de l'animal et la discrétion relative des lésions rencontrées à l'autopsie.

En général, la carcasse est émaciée , d'aspect humide et luisant en raison de l'infiltration séreuse du tissu conjonctif. La splénomégalie et l'hépatomégalie sont presque de règle. La rate, décolorée, a une consistance normale alors que le foie, de teinte plus claire, est friable. Le coeur est distendu, flasque, décoloré. Quant aux reins, ils sont aussi hypertrophiés et décolorés. Les ganglions, tuméfiés, sont le plus souvent le siège d'oedème gélatineux. La moelle osseuse est ramollie. Le sang, décoloré, pâle, coagule difficilement. Souvent, lors d'une prise de sang faite sur l'animal vivant, on constate une auto-hémagglutination spontanée.

DU point de vue microscopique, il y a une infiltration lymphocytaire de beaucoup d'organes (foie, rein, coeur). Suivant l'évolution clinique

le rein présente des lésions de glomérulonéphrite. Il y a de l'hémosidérine dans les cellules hyperplasiées du S.R.H. Le nombre des globules rouges est considérablement diminué (2-3 millions/mm^3 au lieu de 8-10 millions normalement). Il y a une anisocytose et une polychromatophilie. La numération leucocytaire révèle une lymphopénie initiale qui sera suivie, au cours de l'évolution de la maladie, d'une lymphocytose assez importante, de l'ordre de 40-70 p.100 et apparaissant comme une caractéristique de la maladie cliniquement exprimée (50). A cette lymphocytose, correspond une inversion de la formule leucocytaire : il y a une augmentation des mononucléaires, avec présence de sidéroleucocytes, parallèlement à la diminution des polynucléaires Le protéinogramme du sérum révèle une diminution des albumines corrélativement à l'augmentation des globulines et le rapport albumines/globulines tombe en dessous de 0,5 (0,5-0,8 normalement) (151). L'hypergammaglobulinémie est décelable à partir de 60 jours après l'infection et évolue par pics dont chacun coincide avec les épisodes de fièvre et d'anémie (146). D'après Mc Gui et coll. (89), cette augmentation du taux des globulines est hétérogène et recouvre aussi bien les Ig G et Ig T (jusqu'à 100 p.100) que les Ig M (jusqu' 50 p.100). Ils ont noté que l'augmentation des Ig M survenait au début de la maladie mais qu'il y avait, par la suite, une décroissance jusqu'à un taux normal, voire inférieur. Sugiura et coll. (150), par contre, ont enregistré un taux faible des Ig T au cours de leur période d'observation. Nous pensons que cette discordance est due très certainement à une différence de la date d'apparition des différentes classes d'Ig. Pour Toma (154), les sérums de chevaux infectés par le virus d'A.I.E. contiennent initialement une majorité d'Ig G ; après quelques semaines, les Ig T augmentent et le résultat fourni par l'examen du sérum sera donc fonction du moment de l'opération. Du point de vue fonctionnelle,ces Ig possèdent une activité Ac antivirus A.I.E. et ils peuvent être révélés par la fixation directe du complément pour les Ig G et les Ig M mais la fixation indirecte en ce qui concerne les Ig T. Les tests de séroneutralisation, d'immunodiffusion ou d'immunofluorescence sont aussi employés pour la détection de ces Ig. Les Ac fixant le complément apparaissen à partir du 17ème jour après l'infection. Quant aux Ac neutralisants, on les met en évidence à partir du 30ème jour et ils persistent pendant toute la vie de l'animal. En ce qui concerne les précipitines, il n'y a pas unanimité sur la date de leur apparition mais il semble qu'elle soit concommitante avec celle des Ac fixant le complément. Elles seraient dirigées, comme ces dernier contre les mêmes facteurs antigéniques du virus (154) alors que les Ac neutralisants seraient dirigés contre d'autres facteurs antigéniques. Ils sont spécifiques de la souche virale.

D/ Pathogénie

Si l'étiologie virale et le mode de transmission de la maladie de Vallée sont aujourd'hui bien connus, la pathogénie des lésions observées demeure encore bien obscure. En considérant l'hyperplaxie des cellules du S.R.H. et l'infiltration de différents parenchymes par les lymphocytes, on peut considérer l'A.I.E. comme une réticulose secondaire à une infection du S.R.H. (Moessy, Doberstein, Schmidt et coll., Iliesco et coll., tous cités par Goret (50)). En revanche, l'existence constante d'une virémie malgré la présence d'Ac antivirus en grand nombre, l'anémie progressive, les lésions hépatiques et rénales font considérer l'A.I.E., par certains, comme étant une maladie auto-immune. (Dreguss et Lombard cités par Goret (50), Mc Guire et Henson (92)).

Nous passerons, ici, en revue les mécanismes proposés pour expliquer telle ou telle lésion.

D.1.- PERSISTANCE DE LA VIREMIE

Le virus de l'A.I.E. se multiplie essentiellement dans les macrophages qu'il infecte et ceux-ci l'emmèneront dans les différents tissus (56, 91). Ce virus malgré l'existence d'Ac neutralisants, demeure infectant dans le sang des animaux malades, même en période de rémission, la virémie étant accrue lors des accès (56). Deux mécanismes possibles sont envisagés pour expliquer ce paradoxe.

a) Possibilité de changement antigénique du virus au cours de la maladie.

Depuis très longtemps, on savait que le sérum d'un cheval infecté par une souche donnée de virus A.I.E. neutralisait le virus en cause mais se révèlait être sans action sur une autre souche. En 1973, Kono et coll. (cités par Tomas (154)) étudièrent l'activité Ac du sérum de chevaux malades vis à vis du virus isolé sur les mêmes animaux, mais à différents moments. Ces auteurs ont constaté que les Ac présents dans le sang neutralisaient le virus isolé à partir du même cheval lors des crises antérieures, mais non le virus isolé le jour même ou ultérieurement. " Tout se passe donc comme si le virus subissait une modification de ses caractères antigéniques au cours de l'infection in vivo et échappait régulièrement aux Ac neutralisants synthétisés par le cheval, par l'apparition de variants antigéniques " (154). Cette variation antigénique serait donc à l'origine des crises successives

et de la persistance de la virémie.

b) L'existence d'un immuncomplexe virulent.

Mc Guire et coll. (90) ont démontré, en 1972, que le virus A.I.E. se trouve dans le sérum des animaux malades sous forme d'immuncomplexes virulents. Pour ces auteurs (57,80), il existe une compétition entre les Ig G et les Ig T pour les sites antigéniques du virus. Or, ces Ig ont des propriétés différentes : les Ig G (surtout Ig G a b) sont précipitantes et fixent le complément alors que les Ig T en sont incapables. Aucune activit neutralisante du virus n'a encore été démontrée avec les Ig T contrairement aux Ig G (92). Dans ces conditions, il y a lieu de penser qu'une fixation primitive d'Ig T sur le virus empêche, par compétition, celle d'Ig G, d'où l'impossibilité de la neutralisation (51). Ainsi, les complexes Ig T - virus resteront virulents dans le sang. Leur phagocytose par les macrophages peut être à l'origine de l'infection de ces cellules, l'agent infectieux s'y multipliant plus vite qu'il n'est détruit.

Ces deux mécanismes, non exclusifs, proposés pour expliquer la persistance de la virémie dans l'A.I.E. reposent sur des critères solides. Mais pour l'existence d'immuncomplexes virulents par compétition entre Ig G et Ig T, nous signalons que les Ig G sont les Ac qui apparaissent les premier lors d'infection par le virus et donc elles devraient être les premières à occuper les sites antigéniques viraux avant les Ig T. Il apparait donc que d'autres études sont nécessaires, aussi bien dans l'A.I.E. que dans des maladies similaires dont la maladie aléoutienne du vison, pour mieux explique la pathogénie de l'existence de la virémie. Henson et coll. (57) n'écartent pas une dépression de la réponse cellulaire.

D.2.- L'HYPERGAMMAGLOBULINEMIE ET LA LYMPHOCYTOSE

On sait que les virus sont capables d'agir sur le système immunitaire de l'hôte de différentes façons : ils peuvent entraîner une dépression, sélective ou non, de la réponse immunitaire comme ils peuvent l'exacerber (1) On pourrait situer, dans cette deuxième modalité, l'action du virus A.I.E. en raison de l'hypergammaglobulinémie et de la lymphocytose constatées au cours de cette maladie (146). C'est en raison d'une telle éventualité qu'on peut considérer l'A.I.E. comme une réticulose secondaire à l'infection virale du système réticulo-hystiocytaire, première cible du virus. Cependant, Henson

et coll. (57) n'ont noté aucune différence significative dans la transformation lymphoblastique, sous l'action de mitogènes, des lymphocytes provenant de chevaux normaux et ceux de chevaux atteints d'A.I.E. Au cours des expériences, ils ont constaté que les nombres relatifs des lymphocytes B et des lymphocytes T étaient les mêmes dans les deux cas. Ceci tend donc à dire que le virus de l'A.I.E., à part son action sur les macrophages, n'agit pas directement sur le système immunitaire de l'hôte.

On pourrait expliquer aussi l'hypergammaglobulinémie et la lymphocytose par une sollicitation continue du système immunitaire soit par les complexes Ac-Virus, soit par le virus lui-même (57,92,146). Comme il a été suggéré dans la plasmocytose de la maladie aléoutienne du vison (54), cette sollicitation ininterrompue de défense immunitaire de l'organisme aboutit à une prolifération incontrôlée des cellules immunocompétentes. On pourrait aussi envisager un dysfonctionnement des cellules T suppressives, ce qui entraînerait une exacerbation de la fonction des cellules B et donc de la production d'Ac.

D.3.- L'ANEMIE

Dans l'A.I.E., l'anémie relève d'un mécanisme complexe. Mc Guire et Coll. ont montré que, lors des symptômes aigus, il y a une augmentation considérable du taux de bilirubine non conjuguée dans le sang (93) et une baisse de celui d'haptoglobuline, protéine chargée du transport de l'hémoglobine libre dans le sang (94,95). Ces résultats signifient donc qu'au cours des phases fébriles, il y a une hémolyse intravasculaire importante. Lors de phases moins spectaculaires, on note toujours, comme dans les cas aigus, une diminution de la demie-vie des hématies alors que le taux d'haptoglobulines reste normal. La mesure de celui de C 3 révèle une diminution (124). Bien qu'une réduction de sa synthèse ne puisse pas être écartée, cet abaissement du taux de C 3 est dû surtout à une augmentation de son utilisation car on l'a retrouvé non seulement lié à des immuncomplexes dans les glomérules mais aussi sur des globules rouges (124, 96). Ces derniers voient leur fragilité augmentée et seront donc retirés de la circulation générale par le S.R.H. A la suite de ces observations on peut déduire que l'anémie dans l'A.I.E. résulte d'une hémolyse intravasculaire et extravasculaire. L'hémolyse intravasculaire n'est pas due à l'action directe du virus A.I.E. En effet, Mc Guire et Coll. (48) ont décelé, dans le sérum de chevaux malades, la présence d'auto Ac froids. Cependant, les auteurs dévoluent à ces auto-Ac un rôle faible dans l'apparition de l'anémie (99). Pour eux, ce sont des Ac anti-virus qui, par l'intermédiaire du complément, détruisent les globules rouges ayant fixé ou contenant des Ag viraux. Certains de ces G.R. anormaux

peuvent ne pas subir l'action lytique du complément mais sont phagocytés par des monocytes activés (98) d'où la présence considérable de sidéroleucocytes dans le sang des chevaux à A.I.E. Contrairement à Mc Guire et coll., Yoshio et Katsuhiro (163) font jouer un rôle important aux auto-Ac dans l'apparition de l'anémie. Ils ont décelé, chez les chevaux malades, des Auto-Ac froids et chauds dont les taux sont en relation directe avec l'état fébrile. Enfin, on a montré aussi que, lors d'A.I.E., il y avait une dépression de la production de G.R. malgré la leucocytose (98,99) ce qui intensifie l'anémie déja caus par l'hémolyse.

D.4.- L'HEPATITE

L'examen microscopique d'une coupe de foie de cheval atteint d'A.I.E. révèle une infiltration par les lymphocytes et les macrophages, une augmentation du nombre des cellules de Kupffer. Ces dernières hyperplasiées, contiennent aussi bien de l'hémosidérine que des Ag viraux (57). La pathogénie de ces lésions qui disparaissent après une phase de rémission de plusieurs mois (58) reste encore inconnue. Les différentes tentatives d'explication demeurent peu satisfaisantes et n'arrivent pas à rendre compte de toutes les observations. La première théorie est la possibilité d'action lytique directe du virus sur les hépatocytes ceci aboutissant à une réaction inflammatoire (56). Pour Ditchfield et Tomas cités par Mercier (115), il surviendrait, dans un premier temps, une virémie et une localisation du virus dans les hépatocytes. Cette présence du virus entraîne non seulement la formation d'Ac antivirus, mais aussi d'Ac dirigés contre les hépatocytes lésés par le virus. En raison de la persistance du virus dans l'organisme, il y a une libération continue d'Ag hépatiques d'où d'Ac antihépatiques. La localisation primitive du virus dans les hépatocytes puis leur lyse n'est pas prouvée par des études d'immunofluorescence qui ont plutôt révélé que les Ag viraux du foie sont dans les macrophages et les cellules de Kupffer (57,81). Pour expliquer l'hépatite, on peut supposer aussi que la présence du virus dans les cellules de Kupffer entraîne un appel, dans le foie, de lymphocytes sensibilisés contre le virus, ce processus étant amplifié par des lymphokines. (51, 56, 57, 82). Cependant, Henson et Coll. (57) n'ont pas vu d'Ag viraux dans les endroits où l'infiltration lymphocytaire est prédominante. Il apparaî donc que des études supplémentaires sont nécessaires pour la compréhension de l'hépatite dans l'A.I.E.

D.5.- LA GLOMERULONEPHRITE

On pense aujourd'hui que beaucoup de glomérulonéphrites sont des affections d'ordre immunologique. Dans leur pathogénie, deux mécanismes sont possibles :

- La production, par l'organisme, d'Ac antimembrane basale. De tels Ac sont révélés en immunofluorescence par une ligne continue sur les parois des capillaires glomérulaires. Chez l'homme, Lerner et coll. (77) ont isolé de tels Ac et s'en sont servis pour transmettre passivement une glomérulonéphrite à des singes. Banks et coll ont rapporté aussi de tels Ac chez un cheval (6).

- Le dépôt, sur la membrane basale et le mésangium, de complexes Ag-Ac créant une inflammation. Ces complexes sont révélés en immunofluorescence sous forme de mottes.

Il a été démontré que la glomérulonéphrite dans la maladie aléoutienne du vison est une affection par immuncomplexes (54,58). Cette maladie, comme l'A.I.E., est caractérisée par une lymphocytose, une hypergammaglobulinémie, une persistance de la virémie et une glomérulonéphrite. Aussi, pourrait-on penser que la glomérulonéphrite dans l'A.I.E. relève de la même pathogénie que celle dans la maladie aléoutienne du vison. Des études microscopiques de reins de chevaux à A.I.E. ont révélé un dépôt, dans les glomérules, de substances P.A.S. ⊕ associé à une prolifération cellulaire et une infiltration de neutrophiles (6,52). La membrane basale est épaissie. En immunofluorescence, les dépôts apparaissent en mottes et non en ligne continue. Banks et coll. (5) ont montré qu'ils sont constitués d'immunocomplexes Ag-Ac-C_3 . L'Ag impliqué est viral mais on ne sait pas encore s'il s'agit du virus lui-même ou de certains de ses constituants. Il est fort probable que les lésions glomérulaires soient initiées par le dépôt des immuncomplexes qui crée une inflammation. Ensuite, il y aura l'infiltration par les neutrophiles et la prolifération des cellules basales.

Il existe des chevaux à A.I.E. chez lesquels on n'a pas noté de lésions rénales. Pour expliquer cette observation, Banks (6) évoque deux possibilités :

- La capacité de dégradation et d'élimination des immuncomplexes par le rein varie en fonction des individus. Ceux qui ont une plus grande capacité ont peu de chance à faire une glomérulonéphrite.

- Les différentes classes d'Ig apparaissant lors d'A.I.E. varient en fonction du stade d'évolution de la maladie, ce qui peut avoir une influence sur la formation et le dépôt des immuncomplexes.

Quoiqu'il en soit, il apparaît que la glomérulonéphrite des chevaux à A.I.E. est une lésion par immucomplexes. Elle peut ou non s'exprimer cliniquement.

En résumé de cette pathogénie de l'A.I.E., nous empruntons à Gorham (52) le schéma ci-dessous :

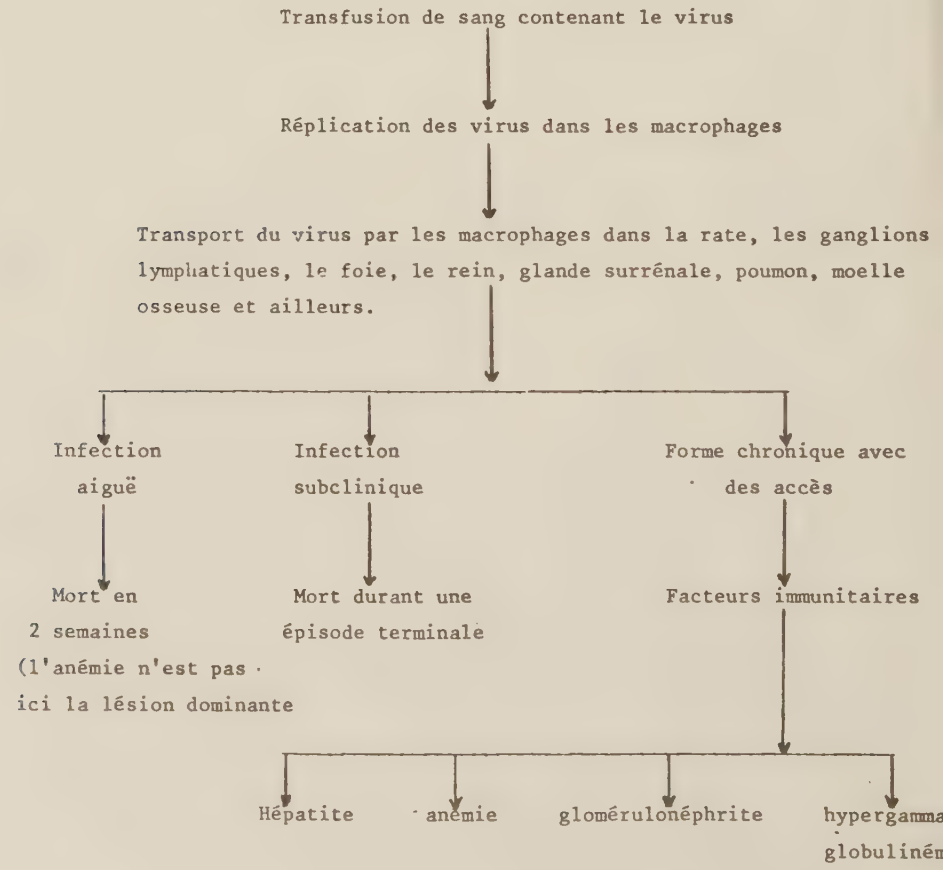


Schéma n° 3 : Pathogénie de l'anémie infectieuse des équidés.
(D'après Gorham (J.R.) et coll. (52)).

S'il apparaît réel que :

- l'hypergammaglobulinémie est la conséquence de la persistance de complexes Ac-virus,
- l'hémolyse et donc l'anémie est due principalement à la fixation du complément sur les immuncomplexes formés sur les membranes des globules rouges,
- la glomérulonéphrite est due au dépôt d'immuncomplexes,

dans ces conditions, on peut dire que l'A.I.E. n'est pas une maladie auto-immune, ni une réticulose secondaire mais plutôt une maladie par immuncomplexes.

E/ Diagnostic

L'anémie infectieuse des équidés se devine plus qu'elle ne se diagnostique : en effet, aucun symptôme observé cliniquement ne paraît être une caractéristique de la maladie. Aussi, le diagnostic de l'.A.I.E. est surtout expérimental. Pour cela, différentes techniques sont utilisées :

- Recherche de sidéroleucocytes selon la technique de Rothenbacher (138).
- Inoculation de leucocytes de cheval en culture par un prélèvement suspect et révélation par immunofluorescence (31).
- Recherche d'Ac anti-virus A.I.E. par la réaction de fixation du complément selon la technique de Kono et Kobayashi (73).
- Test de Coggins (24). Il révèle la présence de précipitines anti-virus A.I.E. dans le sérum des animaux malades.

F/ Traitement

Il ne permet que d'augmenter la résistance des malades pendant un temps plus ou moins long. On utilise alors des anti-anémiques (/Vit. B 12, sels de Fe et de Co) et des anti-infectieux tel que le Stovarsol (20).

G/ Prophylaxie

L'immunité dans l'A.I.E. est très aléatoire. L'existence d'une virémie constante de concert avec celle d'Ac anti-virus, les nombreux échecs de vaccination amènent à reconnaître :

- La variabilité individuelle de réponse des équidés à une ré-infection par le virus A.I.E.,

- L'impossibilité actuelle d'en maîtriser les origines,

- Le maintien de la sensibilité à la ré-inoculation de souche hétérologue ou homologue,

- et, par suite, l'impossibilité de proposer, pour l'instant, une solution valable pour immuniser les équidés contre l'A.I.E. (154).

Aussi, la prophylaxie contre l'A.I.E. reste une prophylaxie sanitaire en dépistant et en éliminant les infectés et les malades. Enfin, par la législation française, cette maladie est réputée maladie contagieuse et donne lieu à déclaration.

CHAPITRE VIII

LES IMMUNODEFICIENCES PRIMITIVES CHEZ LE CHEVAL

A/ Définition

Les immunodéficiences primitives comme les ont définies des experts de l'O.M.S. (47), sont des affections qui résultent d'une incapacité à élaborer les véhicules de la réponse immunitaire : Ac et lymphocytes sensibilisés. Cette définition exclut les troubles par hypercatabolisme, les carences immunitaires dues à des causes exogènes ou liées à un néoplasme, à des anomalies du complément et au syndrôme de dysfonctionnement phagocytaire.

Si la première description d'une immunodéficience primitive chez l'homme date de 1952, il a fallu attendre 1973 pour que Mc Guire et coll. (100) en décrivent chez le cheval. Néanmoins, en 1970, Mc Chesney et ses collaborateurs (83) avaient rapporté la grande susceptibilité de certains poulains pur sang arabe aux adénoviroses. Les animaux concernés avaient une lymphopénie et une pneumonie sévères. Les auteurs lièrent cette grande susceptibilité à une atteinte de l'immunité active ou passive. A cette époque, bien qu'ils n'écartèrent pas l'intervention d'un facteur génétique, ils donnèrent trois explications possibles :

- ou les juments poulinières sont incapables de synthétiser des Ac contre les virus en cause et donc ne transmettent pas, par le colostrum, l'immunité à leurs poulains,
- ou ces juments synthétisent les Ac mais il y a un mauvais transfert vers le colostrum,
- ou il y a une mauvaise absorption voire une mauvaise utilisation des Ac par les poulains.

Depuis, on a démontré qu'une déficience primitive de la réponse immunitaire est en cause. Aujourd'hui, on connaît chez le cheval comme

immunodéficiences primitives, l'agammaglobulinémie, la déficience en Ig M et l'immunodéficience combinée.

B/ L'immunodéficience combinée (ou C.I.D.)

B.1.- DESCRIPTION

L'immunodéficience combinée ou C.I.D. (combined immunodeficiency) a été la première immunodéficience du cheval décrite en 1973 par Mc Guire et coll. (100, 101). Depuis, bien d'autres cas ont été rapportés dans la littérature (22,23,152,151). Les poulains atteints, tous de pur sang arabe jusqu'à présent, avaient une pneumonie à adénovirus ou/ et un syndrôme diarrhéique parfois. Ces affections, rebelles à tout traitement anti-infectieux, apparaissaient en général après le 15ème jour de la vie de l'animal et se terminaient par la mort vers les 60ème-80ème jours. Une analyse sérologique effectuée sur ces animaux atteints, en comparaison avec celle d'animaux sains, révélait une absence d'Ig M et parfois d'Ig A, un très faible taux des autres Ig. (voir tableaux 8 et 9). Ces dernières proviendraient en fait du colostrum ingéré. Parallèlement à cette déficienc en Ig, on notait une lymphopénie marquée (voir tableaux 10 et 11). Bien que des infections virales entraînent souvent une lymphopénie, cette dernière n'atteint pas les niveaux constatés dans les cas cités (101). Les examens nécropsiques montraient une hypoplasie thymique, l'absence de follicules dans la rate et les ganglions lymphatiques sinon la présence de quelques lymphocytes éparpillés dans la masse tissulaire.

INTERVALLE D'AGES (en jours) des chevaux examinés.	Concentrations moyennes des différentes classes d'Ig en mg / 100 ml			
	IgM	IgA	IgT	IgG
1 - 20	28	21	143	814
21 - 40	30	17	126	480
41 - 60	42	20	96	264
61 - 80	36	25	75	252
81 - 140	39	64	162	248

Tableau n° 8 : Concentration des Ig sériques chez des poulains pur sang arabe à différents âges.
(D'après Mc Guire et coll. (101)).

Poulain n°	Age de l'animal au moment de l'examen (en jours)	Concentration des différentes classes d'Ig en mg/ 100 ml			
		IgM	IgA	IgT	IgG
1	42	N	N	155	475
2	60	N	130	68	416
5	72	N	N	42	204
6	30	N	5	21	133
7	32	N	8	40	712
8	30	N	N	51	220
9	29	N	7	5	44

Tableau n° 9 :

Concentration des Ig sériques de 7 poulains pur sang arabe à C.I.D.

N = négatif (Ici, concentration inférieure à 2 mg/100 ml)

(D'après Mc Guire et coll.)(101)

	Nombre de cellules	
	Moyenne	Valeurs limites
Tous les leucocytes	9.551	5.200 à 16.600
Lymphocytes	4.119	1.590 à 8.550
Neutrophiles	5.007	830 à 9.550
Monocytes	296	0 à 1.200
Eosinophiles	N.C.	0 à 288

Tableau n° 10 : Enumération des leucocytes chez des poulains pur sang arabe normaux, âgés de 1 à 140 jours.

N.C. = non calculé

(D'après Mc Guire et coll.) (101)

Poulain N°	Age (en jours) de l'animal au moment de l'examen	Nombre de cellules				
		Tous les leucocytes	Lymphocytes	Neutrophiles	Monocytes	Eosino-phile
1	42	3.833	38	3.757	76	0
2	60	6.000	840	5.160	0	0
5	72	7.000	210	6.580	210	0
6	30	Non calculé	(2 %)*	(18 %)	0	0
7	32	7.100	568	5.254	940	0
8	30	Non calculé	(1 %)*	(95 %)	(4 %)	0
9	29	9.647	580	8.683	386	0

Tableau n° 11 : Enumération des leucocytes chez des poulains pur sang arabe atteints de C.I.D.
(D'après Mc Guire et All.)(101).
* : quand le nombre total des leucocytes n'était pas calculé, l'énumération des différents leucocytes est exprimée en %.

B.2.- MODE D'APPARITION DE L'IMMUNODEFICIENCE COMBINEE

Comme nous l'avons écrit dans la première partie, les cellules lymphoïd souches sont issues de la moelle osseuse. Au cours du stade embryonnaire, elles subissent une mâturation dans le thymus pour les cellules de la lignée T mais dans la bourse de Fabricius (chez les oiseaux) ou l'équivalent (chez les mammifères) pour celles de la lignée B. Après les organes lymphoïdes secondaires seront envahis par les différentes cellules. D'après Mackenzie (85), l'invasion du thymus par les cellules lymphoïdes souches commence dès la 12ème semaine de la vie foetale chez le cheval. Toujours selon le même auteur, on commence à voir, vers la 13è - 14è semaine, des agrégats lymphocytaires au niveau de l'intestin. Par contre, une composante lymphoïde susbtantielle n'est pas décelable dans la rate avant la 32è semaine. Quoiqu'il en soit, le foetus est capable de répondre assez tôt à une stimulation antigénique. (113, 115). Dans la C.I.D., l'altération peut se situer à l'une des différentes étap conduisant des cellules souches aux lymphocytes B et T. On peut supposer, par exemple que les organes lymphoïdes Ires, thymus et moelle osseuse, sont

incapables d'assurer la mâturation des lymphocytes. Bien que Infecy et coll. (64) aient trouvé, sur 4 enfants à C.I.D., un enfant déficient en facteur thymique (T.F.), Splitter et coll. (145) ont montré que le thymus embryonnaire des chevaux à C.I.D. secrète ce facteur au même niveau que celui des chevaux normaux. Dans ces conditions, on peut estimer que la fonction thymique n'est pas impliquée dans le processus d'apparition de la C.I.D. Cette même remarque est valable pour la moelle osseuse dans la mesure où des transplantations de cellules souches chez l'homme corrigent la C.I.D. (47). En effet, ces dernières, pour entraîner un effet bénéfique, devront subir une mâturation dans la moelle osseuse ou un autre organe lymphoïde I^{re}. Cependant, une déficience même de cellules souches de la moelle n'est pas à écarter. Dans un tel cas, parallèlement à la dépression du système immunitaire, on devrait remarquer une anomalie dans les autres lignées cellulaires dérivant des mêmes cellules souches que les lymphocytes. Or Banks et coll (7) ont montré que chez les chevaux à C.I.D., les monocytes et les neutrophiles sont à des taux normaux. Ils n'ont, d'autre part, aucune anomalie dans leurs récepteurs membranaires. La phagocytose chez les chevaux à C.I.D. n'est pas affectée non plus. En raison de ces résultats, on peut donc écarter une déficience de cellules souches. Cependant, puisque des greffes de cellules souches arrivent à enrayer la tare chez l'homme, il n'est pas impossible que l'anomalie réside en fait dans leur différenciation en cellules de la lignée lymphocytaire, celle des autres lignées n'étant pas affectée. Enfin, en raison de l'hypoplasie thymique, du manque de lymphocytes ou leur nombre très faible dans les ganglions lymphatiques et la rate, Mc Guire et coll.(104) émettent deux hypothèses :

- Ou bien les cellules de la lignée lymphocytaire n'ont pas migré pour peupler le thymus ou d'autres organes lymphoïdes,

- ou bien les précurseurs lymphocytaires sont incapables de répondre à des stimulus de différenciation,

Quoiqu'il en soit, le résultat de l'anomalie est la dépression aussi bien de l'immunité humorale que de l'immunité cellulaire :

- Incapacité de l'animal à réagir aux tests cutanés à la phytohémagglutinine, à la concanavaline A, au dinitrochlorobenzène (60).

- Pas de transformation lymphoblastique des mononucléaires existant à la suite de stimulation par les lectines végétales (102).

- Pas de production d'Ac lors de stimulation antigénique (102).

La capacité de réponse immunitaire du poulain étant très atteinte, ce dernier sera très tôt sensible aux différentes agressions du milieu extérieur. En effet, si dans ses premiers jours, le poulain assure sa protection immunitaire grâce aux Ac maternels, il doit très rapidement commencer la synthèse de ses propres Ac pour compenser le catabolisme, entre le 30è et le 60è jour, de ceux provenant de la mère. La période 30è-60è jours est donc une période critique pour lui et c'est pour cela qu'elle correspond en général, lors d'immunodéficience combinée, aux infections et à la mort des tarés.

B.3.- MODE DE TRANSMISSION DE L'ANOMALIE

Chez l'homme, il existe deux sortes de C.I.D. ayant chacune un mode de transmission différent :

- celle liée au chromosome X. Les individus atteints de cette C.I.D. ont un taux normal d'adénosine désaminase, enzyme transformant l'AMP en IMP (103),

- celle liée à un gène autosomal récessif. Dans ce cas, la C.I.D. va de pair avec une déficience en adénosine désaminase (103).

Thompson et coll. (152), après avoir analysé 17 cas de poulains à C.I.D. nés dans une ferme où il y avait deux étalons pur sang arabe, concluent que la tare se transmet par un gène autosomal récessif (ir), et elle ne s'extériose que si le génotype est ir ir. Poppie et Mc Guire (130), après avoir surveillé 986 poulains pur sang arabe, aboutissent à la même conclusion. En effet, le gène responsable ne peut pas être lié au chromosome sexuel car il n'y a pas de différence dans l'atteinte des deux sexes. Il ne peut pas être dominant non plus car lesparents des poulains à C.I.D. sont normaux. Aussi les hétérozygotes pour le gène ne sont pas détectés et leur génotype n'est découvert qu'à la faveur d'apparition, dans leur descendance, d'un poulain à C.I.D.

Il apparaît donc, à la lumière d'études de cas de C.I.D. chez le cheval, que cette déficience congénitale connait un seul mode de transmission contrairement aux cas de l'homme. Et si chez les enfants à C.I.D. liée à un gène autosomal récessif il y a une déficience en adénosine désaminase, cette enzyme a un taux normal chez les chevaux atteints de la même anomalie (103).

C/ L'agammaglobulinémie

Cette immunodéficience a été décrite chez un poulain de 15 mois qui faisait des infections bactériennes récurrentes (108). La sérologie révèlait une diminution considérable du taux d'Ig G (16 mg/100 ml), une absence d'Ig M, d'Ig A et d'Ig T. L'animal était incapable de synthétiser des Ac contre des globules rouges de mouton inoculés. Par contre les tests cutanés à la phytohémagglutinine, à la concanavaline A et au dinitrochlorobenzène étaient positifs. On en déduisit que seule l'immunité humorale était déprimée. A l'autopsie, les lésions étaient les suivantes : ganglions lymphatiques petits, rate rétractée. L'examen microcospique des ganglions lymphatiques ne révelait aucun follicule lymphoïde ni centre germinatif. Cependant, on y trouvait quelques lymphocytes éparpillés. L'examen, au microscope électronique, de ces cellules montrait qu'il s'agissait de lymphocytes à surface lisse, donc des lymphocytes T (8). L'immunodéficience de ce cheval résidait donc dans l'absence sélective de lymphocytes B.

Pour Banks et coll. (8), elle ressemble beaucoup à celle connue chez l'homme et dont la transmission est liée au chromosome X. Il nous semble qu'une telle déduction est hasardeuse dans la mesure où on ne connaît, pour le moment, qu'un seul cas de cette immunodéficience chez le cheval.

D/ Déficience en Ig M

En 1977, Perryman et coll. (125) ont décrit chez 5 chevaux, une déficience sélective en Ig M. Les chevaux affectés, de sexe et d'âge différents, avaient des maladies respiratoires rebelles aux traitements antibiotiques. Les examens sérologiques ne révélèrent qu'un taux anormalement bas d'Ig M alors que ceux des autres Ig étaient dans les normes. Les lymphocytes B et T étaient présents. On ne sait pas, pour le moment le mode de transmission de cette tare.

E/ Diagnostic différentiel des immunodéficiences chez le cheval

Le diagnostic différentiel des différentes immunodéficiences du cheval repose sur les examens sérologiques, les tests de stimulation antigénique et, enfin, l'étude nécropsique.

Les animaux atteints de C.I.D., tous des pur sang arabe, font très tôt diverses infections rebelles aux thérapeutiques et ne dépassent jamais 5 mois de survie (13). La sérologie révèle une dépression de toutes les Ig. Le nombre des lymphocytes est très bas. Aussi, les sujets atteints sont incapables de réponse à médiation cellulaire (tests cutanés par exemple) et à médiation humorale. A l'autopsie, on note une hypoplasie thymique, une absence de centres germinatifs dans les ganglions lymphatiques et la rate.

Il faut faire le diagnostic différentiel entre la C.I.D. et l'hypogammaglobulinémie due à un mauvais transfert des Ig colostrales, déficience décrite par Mc Guire et coll. (105). Dans ce cas, les animaux meurent en général dans leur premier mois de vie. Si le taux des autres Ig est diminué, par contre celui des Ig M, par rapport à des témoins, est très souvent normal car cette Ig du très jeune poulain provient surtout d'une synthèse lors de la vie foetale (88,105). Contrairement au cas de la C.I.D., ici les lymphocytes B et T sont en nombre normal. Cliniquement il n'est pas impossible qu'une C.I.D. soit associée a un défaut d'absorption des Ig colostrales et de tels cas ont été signalés (129).

L'agammaglobulinémie, décrite pour le moment chez un poulain pur sang anglais, se différencie de la C.I.D. par le fait que seuls les lymphocytes B et les Ig sont déprimés. Dans ce cas, la réponse cellulaire est intacte. Contrairement au cas de la C.I.D., l'animal atteint a pu survivre jusqu'à 17 mois.

Dans la déficience sélective en Ig M, les fonctions des lymphocytes B et T sont normales et toutes les classes d'Ig sont présentes sauf les Ig M. Tous les tests de stimulation antigénique donnent des résultats positifs.

Nous résumons, dans le tableau n° 11 emprunté à Perrymann (125) quelques éléments de diagnostic différentiel entre les immunodéficiences du cheval.

F/ Traitement

Si le traitement des immunodéficiences primitives est réalisé chez l'homme, nous pensons qu'une telle pratique n'est pas souhaitable dans le cas des animaux affectés et l'on doit procéder en fait à une élimination de ces tares génétiques. Néanmoins, le traitement de ces déficiences chez les animaux peut servir de modèle d'étude pour la médecine humaine.

Chez l'homme, des agammaglobulinémies ont été traitées avec succès par des injections de globulines (47). Quant à la C.I.D., les transplantations de moelle osseuse, de thymus ou de cellules souches compatibles semblent donner de bons résultats (47). Chez le cheval, seuls deux essais de traitement de C.I.D. ont été tentés à notre connaissance. Il s'agit d'une transplantation de moelle osseuse pour l'un et de thymus pour l'autre (4).

Tous les deux poulains n'ont pas survécu et il s'est développé une réaction de G.V.H. chez celui qui reçut le transplant de thymus. L'hôte étant incapable de rejet de greffe, la seule difficulté à craindre est cette réaction de G VH (Graft Versus Host Reaction) et seule une maîtrise des phénomènes d'histocompatibilité, comme chez l'homme, pourrait aboutir à l'obtention de résultats favorables.

G/ Intérêts de l'étude des immunodéficiences primitives

Depuis la première description d'une immunodéficience primitive, beaucoup de chercheurs se sont intéressés à cette pathologie particulière car son étude chez l'homme, mais aussi chez les animaux dont le cheval, revêt de multiples intérêts :

- Puisque " les rapports entre la carence immunitaire et l'infection sont complexes, car chacune d'elles peut donner naissance à l'autre " (47)..., l'étude des immunodéficiences peut aider à la compréhension de la pathogénie de certaines maladies infectieuses, à les traiter et, mieux, à les prévenir.

- Elle peut étendre notre compréhension et le traitement de certaines maladies auto-immunes et des néoplasies car il semble qu'il existe une certaine relation entre ces différentes anomalies (46).

- Enfin, elle peut nous aider à découvrir de nouveaux mécanismes immunologiques ou à confirmer ceux déjà connus car, comme on l'a dit souvent, " la science avance dans deux voies " :

. par la découverte de faits nouveaux,

. par la découverte des mécanismes ou systèmes qui rendent compte des faits déjà connus " (136). L'étude du cheval agammaglobulinémique (8) confirme que :

./ Les lymphocytes B sont les supports essentiels de l'immunité humorale,

./ Les lymphocytes T, sous l'action d'une stimulation antigénique, secrètent des facteurs actifs sur les autres leucocytes et sont aussi responsables de l'immunité cellulaire.

Désordre immunologique.	Race des animaux atteints.	nombre des lymphocytes.	nombre des lymphocytes B	Fonction des lymphocytes T	Concentrations des Ig	
					IgM	IgG, IgA, IgT
C.I.D.	Pur sang arabe et croisés de pur sang arabe.	bas	0	diminuée	0	concentrations basses ou nulles vers 3 mois (les concentrations avant 3 mois d'âge dépendent de l'ab--sorption des Ac colostraux).
Agammaglobulinémie	Pur sang anglais.	normal	0	normale	0	Ig non synthétisés.
Hypogammaglobulinémie avec défaillance de transfert des Ac colostraux.	Toutes les races	Normal	Normal	Normale	Normale	Concentrations basses jusqu'à 2-3 mois d'âge. (capacité de synthèse d'Ig)
Déficience en IgM	Probablement toutes les races	Normal	Normal	Normale	0 (ou basse)	Concentrations normales (capacité de synthèse d'Ig). Les concentrations d'Ig avant 3 mois dépendent de l'ab--sorption des Ac colostraux.

Tableau n° 12 : Diagnostic différentiel des désordres immunologiques chez les équidés (D'après Perryman et coll.) (125).

CONCLUSION

Par le présent travail, nous avons essayé de dégager quelques aspects de l'immunopathologie chez le cheval à travers quelques maladies et affections qui ont fait l'objet de nombreuses études, à savoir :

- la fluxion périodique des yeux du cheval. Elle apparaitrait comme une maladie d'origine leptospirosique entretenue par un phénomène d'hypersensibilité non spécifique.

- les maladies respiratoires chroniques du cheval. Sous ce vocable, on regroupe tout un ensemble d'affections respiratoires chroniques avec des poussées aiguës dites accès de pousse. Dans leur pathogénie, interviennent des réactions d'hypersensibilité de type III et de type I où la sérotonine semble jouer un rôle dominant.

- l'ictère hémolytique du poulain nouveau-né. Elle résulte d'une incompatibilité entre les globules du foetus et ceux de la mère. Cette dernière se sensibiliserait lors des premières gestations incompatibles à la faveur d'hémorragies placentaires permettant le passage des globules rouges foetaux dans la circulation maternelle.

- l'anémie hémolytique auto-immune. Elle résulterait soit :

. d'une altération primitive de la membrane des globules rouges,

. d'une rupture de tolérance par réaction croisée avec des micro-organismes,

. d'un dysfonctionnement primitif du système immunitaire,

. d'adsorption de médicaments sur les hématies qui deviendraient ainsi immunogéniques et provoqueraient la synthèse d'Ac anti-médicaments. Les hématies portant les médicaments seront lysées par les Ac et le complémen

- l'anémie infectieuse des équidés. Sa forme la plus fréquente est la forme chronique qui est caractérisée par une anémie progressive, une hypergammaglobulinémie, une glomérulonéphrite et une hépatite. Elle apparaît comme une maladie par immuncomplexes du point de vue pathogénique même si l'agent étiologique est un virus,

- les immunodéficiences. Si l'agammaglobulinémie et la déficience en Ig M ont été signalés, il semble que l'immunodéficience combinée soit, en l'état actuel de nos connaissances, l'immunodéficience la plus fréquente chez le cheval. Cependant, les études concernant ce chapitre sont encore trop récentes pour qu'on puisse tirer une conclusion claire.

Ainsi, si dans certains cas de maladies et affections étudiées, la pathogénie semble faire l'unanimité (tel que l'ictère hémolytique du poulain), par contre, d'autres continuent à susciter beaucoup de discussions. Aussi, malgré le coût élevé de l'entretien d'un cheval par un laboratoire, malgré la régression de l'importance du cheval dans l'activité humaine, il nous paraît souhaitable que des recherches soient entreprises pour mieux élucider les phénomènes immunopathologiques chez le cheval car nous pensons que ceci peut être d'un grand apport pour la pathologie comparée.

u : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur BODIN

Vu : Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Professeur R. LAUTIE

u : Le Président de la Thèse

Pr. Mme ENJALBERT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 4-12-1980
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
PAUL SABATIER, et par délégation
LE VICE-PRESIDENT

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER · TOULOUSE

Pr. L. LARENG

B I B L I O G R A P H I E

1.- ALLISON (A.C.) et coll.- " Virus associated immunopathology. Animal models and implications for humans disease."
Bull. de l'O.M.S. 1972, vol.47 : 257-274.

2.- ALMASY (F.), HEUSSER (H.), VON INS (G.) - " Laktoflavinstoffweschesel und periodische Angenentzundung des Pferdes ".
Schweig. Arch. Tierheilk, 1952,VCIV, n°5 : 329-336.

3.- ANDERSON (L.J.) - "Idiopathic auto-immune haemolytic anemia in a horse."
New Zealand Veterinary Journal, 1974, 22, n°6 : 102-105.

4.- ARDANS (A.A.), TROMMERSHAUSEN SMITH (A.), OSBURN (I.), MAYHEW (I.G.), TREES (C.), PARK (M.I.), SAWYER (M.), STABENFELDT (G.H.).-
"Immunotherapy in two foals with combined immunodeficiency : Resulting in Graft verous host reaction."
J.A.V.M.A., 1977, 170, n°2 : 167-175.

5.- BANKS (K.L.) and HENSON (J.B.).- " Glomerular deposition of gamma globulin and complement (C_3) in equine infections anemia."
Fed. Proc., 1969, 28 : 752.

6.- BANKS (K.L.), HENSON (J.B.), Mc GUIRE (T.C.).- "Immunogically mediated glomerulitis of horses.
I.- Pathogenesis in persistent infection by equine infections Anemia virus.
II.- Antiglomerular basement membrane antibody and other mecanisms in spontaneous disease."
Laboratory investigation., 1972, 26, n°6 : 701-715.

7.- BANKS (K.L.) and Mc. GUIRE (T.C.) .- "Surface receptors on neutrophilis and monocytes from immunodeficient and normal horses ".
Immunology, 1975, 28, n°3 : 581-588.

8.- BANKS (K.L.), Mc GUIRE (T.C.) and JERRELS (T.C.).- "Absence of B.Lymphocytes in a horse with primary agammaglobulinemia."
Clinical Immunology and Immunopathology, 1976, 5 : 282-290.

9.- BENAZET (Jacques).- " Contribution à l'étude des groupes sanguins des équidés ". Thèse Docteur Vétérinaire, Lyon, 1972

10.- BERTHELON (M.) et MEYNARD (J.A.).- " Existence de la maladie hémolytique par hétéroanticorps chez le poulain nouveau-né."
Revue de Médecine vétérinaire, 1949, C : 113-121.

11.- BLOOD (D.C.), HENDERSON (J.A.).- in "Médecine vétérinaire ".
Vigot frères Editeurs. 2ème édition française, 1976.

12.- BOHL (E.M.) and FERGUSSON (L.C.).- "Leptospirosis in domestic animals."
J.A.V.M.A., 1952, 121, n°909 : 421-424.

13.- BRADY (A.G.).- "Combined immunodeficiency in horses : Diagnosis, treatment and significance."
Iowa . State University Veterinarian 1978, 40, 1 : 12-15.

14.- BRION (A.), PELLERAT (J.) et CASTRIC (M.).- " L'histaminémie dans l'emphysème pulmonaire du cheval."
C.R. Soc. Biol., 1948, 142 : 335-336.

15.- BRION (A.).- " La nature anaphylactique de fluxion périodique."
Encyclopédie vétérinaire périodique, 1948 : 174-178.

16.- BRION (A.).- " Sur l'ictère hémolytique du poulain nouveau-né."
Revue de Médecine vétérinaire , 1949, XII : 229-235.

17.- BRUNER (D.W.), HULL (E.F.), DOLL (E.R.).- " The relation of blood factors to icterus foals."
Am.J. Vet.Res., 1948, 9, n°32 : 237-242.

18.- BRUNER (D.W.), DOLL (E.R.), HULL (F.E.), KINKAID (A.S.).- " Further studies on hemolytic icterus in foals."
Am. J. Vet. Res., 1950, 11 : 22-25.

19.- BURKA (J.F.), DELINE (J.R.), HOLROYDE (M.C.), EYRE (P.).- " Chemical mediators of anaphylaxis (Histamine, 5-HT and SRS-A) released from horse lung and leukocytes in vitro."
Research Communications in chemical Pathology and Pharmacology, 1976, 13, 3 : 379-388.

20.- CHANTAL.- Cours magistral à l'E.N.V.T.

21.- CHOYCE (D.P.).- " Note on equine periodic ophtalmia ".
Trans.R. Soc. trop. Med. Hyg., 1964, 58 : 34-41.

22.- CLARKS (E.G.), TURNER (A.S.), BOYSEN (B.G.), ROUSE (B.T.).- " Listeriosis in an Arabian foal with combined immunodeficiency."
J.A.V. M.A., 1978, 172, n°3 : 363-366.

23.- CLAYTON (F.W.).- " Combined (B and T. lymphocytes) Immunodeficiency in an Arabian Foal".
Canadian Veterinary Journal, 1976, 17, n°1 : 26-28.

24.- COGGINS (L.) and NORCROSS (N.L.).- " Immunodiffusion reaction in E.I.A.".
Cornell Vet., 1970, 60 : 330-335.

25.- COLLINS (J.D.).- " Autoimmune haemolytic anemia in the horse".
In proceeding of the First international symposium on Equine hematology. May 28-30 th, 1975.U.S.A.
Am.. Asso. Eq. Pract., 1975, publ. 1977.

26.- COOK (W.R.).- "Epistaxis in the Racehorse."
Eq. Vet. J., 1974, 6, n°2 : 45-58.

27.- COOK (W.R.).- " Chronic bronchitis and alveolar emphysema in the horse."
Vet. Rec., 1976, 99 : 448-451.

28.- COOK (W.R.) and ROSSDALE (P.D.).- " The syndrome of broken wind in the horse".
Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1963, 56 : 972-977.

29.- COOMBS (R.R.A.).- " Immunopathological mechanisms."
Proceedings in the Royal Society of Medicine, 1974, 67, n°6 : 525-529.

30.- COOMBS (R.R.A.), CROWHURST (R.C.), DAY (F.T.), HEAD (D.M.), HINDE (I.T.), HOOGSTRATEN (J.) and PARRY (H.B.).- " Haemolytic disease of newborn foals due to iso-immunization of pregnancy ".
J. Hyg. Camb. 1948, 46 : 403-418.

31.- CRAWFORD (T.B.)Mc GUIRE (T.C.) and HENSON (J.B.).- " Detection of equine infections anemia in vitro by immunofluorescence ".
Arch. Virusforsch, 1977, 34 : 332-339.

32.- CRONIN (M.T.I.).- " Haemolytic disease of newborn foals ".
Vet. Rec., 1955, 67 : 479-494.

33.- DARRASPEN (E.) et LESCURE (F.).- "Sur l'étiologie et la pathogénie de la fluxion périodique des yeux du cheval ".
Economie et Médecine animales, 1961, n°6 : 405-410.

34.- DAWSON (W.) and WEST (C.B.).- " The importance of bradykinin in anaphylactic shock ".
J. Pharm. Pharmacol., 1965, 17, n°4, 246-247.

35.- DIMIĆ (J.), TIBIĆ (B.), TADIĆ (M.), KOKANOWIĆ (R.).- " Ophtalmie périodique du cheval et leptospirose ".
Bull. Soc. Sc. Vét. Méd. Comp. de Lyon, 1963, n°3 : 179-191.

36.- DIXON (F.J.).- " The pathogenesis of glomerulonephritis ".
Am.J. Med., 1968, 44, 4 : 493-498.

37.- DOLL (E.R.).- " Observation on the clinical features and pathology of haemolytic icterus of newborn foals ".
Am.J. Vet. Res., 1952, 13 : 504-508.

38.- DOLL (E.R.), RICHARDS (M.G.), WALLACE (M.E.) and BRYANS (J.T.).- " The influence of an equine fetal tissue vaccine upon hemagglutination activity of mare serums : its relation to hemolytic icterus of newborn foals".
Cornell Veterinarian, 1952, XL II, n°1 : 495-505.

39.- DOODS (W.J.).- "Auto-immune hemolytic disease and other causes of immune-mediated anemia : an overwiew ".
J.A.A.H.A., 1977, 13, n°4 : 437-441.

40.- E.SILVA (R.).- " The role played by leukocytes and platelets in anaphylactic and peptone shock ".
Annals of New-York Academy of Sciences, 1950, 50 : 1045-1067.

41.- EYRE (P.).- " Equine Pulmonary Emphysema : A bronchopulmonary mould allergy ".
Vet. Rec., 1972, 91 : 134-140.

42.- EYRE (P.).- " Preliminary studies of Pharmacological antagonism of anaphylaxis in the horse ".
Canadian Journal of Comparative Medicine, 1976, 40, n°2 : 149-152.

43.- EYRE (P.) and LEWIS (A.J.).- " Acute systemic anaphylaxis in the horse ".
British Journal of Pharmacology, 1973, 48 , n°3 : 426-437.

44.- FARRELY (B.T.), COLLINS (J.D.), COLLINS (S.M.).- " Auto-immune haemolytic anemia in the horse ".
Irish Veterinary Journal, 1966, 20 : 42-45

45.- FRANKS (D.).- " Horse blood groups and hemolytic disease of the newborn ".
Ann. N. Y. Ac. Sci., 1962, 97 : 235-250.

46.- FUNDERBERG (H.H.).- " Immunologic deficiency, auto-immune disease and lymphoma : observations, implications and speculations ".
Arthritis and rhumatism, 1966, 2, n°3 : 464-472.

47.- FUNDERBERG (H.H.), GOOD (R.A.), GOODMAN (H.C.), HITZIG (W.), KUNKEL(H.G.) ROITT (I.M.), ROSEN (F.S.), ROWE (D.S.), SELIGMANN (M.), SOOTHILL (J.A.).- " Primary Immunodeficiences ".
Bull. de l'O.M.S., 1971, 45 : 125-142.

48.- GAILLARD Michel.- " Contribution à l'étude du système immunologique de l'espèce équine ".
Thèse Med. Vét. Lyon. 1976, n°29.

49.- GERBER (H.).- " Chronic pulmonary disease in the horse ".
Eq. Vet.J., 1973, 5, n°1 : 26-31.

50.- GORET (P.), MICHEL (Cl.), TOMA (B.).- " L'anémie infectieuse des équidés (Maladie de Vallée). "
Paris L'expansion scientifique, 1968 , 143 p.

51.- GORHAM (J.R.).- " Equine infectious anemia ".
Comparative pathology Bulletin, 1975, 7, n°2 , 2.

52.- GORHAM (J.R.), Mc GUIRE (T.C.), CRAWFORD (T.B.).- "Pathogenesis of Equine infections anemia ".
J. Eq. Med. Surg., 1977, 1, n°2 : 71-73.

53.- GUELFI (J.F.).- Cours magistral à l'E.N.V.T.

54.- GUILLON (J.C.) et RECULARD (P.).- " La maladie aléoutienne du vison ".
Paris. L'expression scientifique, 1972 , 71 p.

55.- HALIWELL (R.F.W.), FLEISCHMAN (J.B.), MACKAY-SMITH (M.), BEACH (J.), GUSON (D.E.).- " The role of allergy in chronic pulmonary disease of horses".
JAVMA, (1979), 174, n°3 : 277-281.

56.- HENSON (J.B.) and Mc GUIRE (T.C.).- " Immunopathology of Equine infectious anemia ".
Am. J. clin. Path., 1971, 56 , n°3 : 306-314.

57.- HENSON (J.B.), Mc GUIRE (T.C.), CRAWFORD (T.B.) and GORHAM (J.R.).- " Equine infections anemia - Antibody response and lesion development ".
in Equine diseases II, edited by J.I. Bryans and H. Gerber.
S. Karger Basel, 1973 : 228-241.

58.- HENSON (J.B.), GORHAM (J.R.), PADGETT (G.A.), DAVIS (W.C.).- " Pathogenesis of the glomerular lesions in Aleutian disease of mink ".
Archives of Pathology, 1969, 87 : 21-28.

59.- HENSON (J.B.), GORHAM (J.R.), KOBAYASHI (K.), Mc GUIRE (T.C.).- " Immunity in equine infections anemia ".
J.A.V.M.A., 1969, 155, n°2 : 336-343.

60.- HODGIN (E.C.), Mc GUIRE (T.C.) and PERRYMAN (L.E.).- " Evaluation of delayed hypersensitivity in normal and immunodeficient horses ". Fed. Proc., 1976, 35 , 3 : 589.

61.- HURTREL Bruno.- " Les affections auto-immunes chez les animaux ". Thèse Méd. Vét. Toulouse, 1971 , n°82.

62.- Ig CORDELIER - DOMBES.- " Immunologie fondamentale à l'usage des étudiants en médecine, en pharmacie, en biologie ". Tome I . Lille : Editions Crouan et Roques, 1975, 257 p.

63.- Ig CORDELIER - DOMBES.- " Immunologie à l'usage des étudiants en médecine, en pharmacie, en biologie ". Tome II. Lille : Editions Crouan et Roques, 1978 , 272 p.

64.- INFECY (G.S., DARDENNE (M.), PAHWA (S.), GRIMES (E.), PAHWA (R.), SMITHWICK (E.), O'REILLY (R.) and GOOD (R.A.).- " Thymic activity in severe combined immunodeficiency ". Fed. Proc., 1977, 36, 3, 1210.

65.- JEFFCOTT (L.B.).- " Duration of permeability of the intestine to macromolecules in the newly-born foal ". Vet. Rec., 1971, 88 : 340-341.

66.- JEFFCOTT (L.B.).- " Haemolytic disease of the newborn foal ". Eq. Vet.J., 1969, 1, n°4 : 165-170.

67.- JOHNSON III (J.E.) and PHILP (J.R.).- " The defense of the lung : studies of the role of cell-mediated immunity ". The Johns Hopkins Medical Journal, 1977, 141 : 126-134.

68.- JONES (T.C.).- " Riboflavin and the control of equine periodic ophthalmia J.A.V.M.A., 1949, 114 : 326-329.

69.- JONES (T.C.), MAURER (F.D.).- " Heredity in periodic ophthalmia ". J.A.V.M.A., 1942, 101 : 248-249.

70.- JONES (T.C.), ROBY (T.O.), MAURER (F.D.).- " The relation of Riboflavin t equine periodic ophtalmia ". Ann. J. vet. Res., 1946, 7 : 403-416.

71.- KALTREIDER (H.B.).- " Expression of immune mechanism in the lung ". American review of Respiratory Disease.

72.- KEMENES (F.), SURJAN (J.), VIZY (L.).- " Recent data on the leptospiral etiology of the so called moon blindness of horses ". Magyar Állatorvosok Lapja, 1960, Juillet : 253-257.

73.- KONO (Y.) and KOBAYASHI (K.).- " Complément fixation test of equine infections anemia. I.- Specificity of the test ". Nat. Inst. Ani. Hlth. Quart., 1966, 6 : 194-203.

74.- LEBRUN (O.).- " Fluxion périodique et rédhibition ". Bull. Soc. Cent. Méd. vét., 1905, TLIX : 581-587.

75.- LECLAINCHE (F.).- " Une nouvelle conception de la fluxion périodique " Revue générale de médecine vétérinaire, 1933, XLII : 150-153.

76.- LENOIR Gilbert."Contribution à l'étude des maladies avec auto-anticorps dans différentes espèces animales. Investigations sérologiques par la technique quantitative d'immunofluorescence appliquée à la recherche d'auto-anticorps." Thèse Méd. Vét. Alfort, 1969 n°104.

77.- LERNER (R.A.), GLASSOCK (R.J.), DIXON (F.J.).- " The role of anti-glamerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis ".
The Journal of Experimental Medicine, 1967, 126, n°4 : 989-1004.

78.- LESCURE (F.).- Cours magistral à l'E.N.V.T.

79.- LEVEILLARD Pierre .- " Contribution à l'étude de la maladie hémolytique du poulain nouveau-né ".
Thèse Méd. Vét. Toulouse 1974, n°76.

80.- LEWIS (A.J.), EYRE (P.) and DOWNIE (H.B.).- " Responses to and release of putative mediators of anaphylaxis in the horse ".
Fed. Proc., 1972, 31, n°2 : 747 Abs.

81.- LOKHORST (H.M.) and BRENKINK (H.J.).- " Auto-immune hemolytic anemia in two horses ".
Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 1975, 100, n° 14 : 752-757.

82.- LOWELL (F.C.).- " Observations on Heaves : an asthma like syndrome in the horse ".
J. allergy, 1964, 35 : 322 -330.

83.- Mc CHENEY (A.E.), ENGLAND (J.J.), ADOCK (J.L.), STACKHOUSE (L.L.) and CHOW (T.L.).- " Adenoviral infection in suckling Arabian foals ".
Path. vet., 1970, 7 : 547-565.

84.- Mc COMBS (R.P.).- " Diseases due to immunologic reaction in the lungs ".
New England Journal of Medicine, 1972, 286 : 1186-1245.

85.- Mac KENZIE (C.D.).- " Histological development of the thyrmic and intestinal lymphoïd tissue of the horse ".
Journal of the South African Veterinary Association, 1975, 46, n°1 : 47-55.

86.- Mc GAVIN (M.D.), GRONWALL (R.R.), MIA (A.S.).- " Pathologic changes in experimental equine anaphylaxis ".
J.A.V.M.A., 1972, 160, n°2 : 1632-1636.

87.- Mc GUIRE (T.C.) and CRAWFORD (T.B.).- " Identification and quantitation of equine serum and secretory Ig A."
Infection and Immunity, 1972, 6, n°2 : 610-615.

88.- Mc GUIRE (T.C.), CRAWFORD (T.B.).- " Passive immunity in the foal : Measurement of Immunoglobulin classe and specific antibody ".
Am . J. Vet . Res., 1973, 34 : 1299-1303.

89.- Mc GUIRE (T.C.), PERRYMAN (L.E.) and HENSON (J.B.).- " Immunoglobulin composition of the hypergammaglobulinemia of equine infections anemia ".
Fed. Proc., 1970, 29 : 435.

90.- Mc GUIRE (T.C.), CRAWFORD (T.B.) and HENSON (J.B.).- " Equine infections anemia : detection of infections virus-antibody complexes in the serum ".
Immunological communications, 1972, 1, n°6 : 545-551.

91.- Mc GUIRE (T.C.), CRAWFORD (T.B.) and HENSON (J.B.).- " Immunofluorescent localization of equine infections anemia virus in tissue ".
American Journal of Pathology, 1971, 62 : 283-292.

92.- Mc GUIRE (T.C.), HENSON (J.B.).- " Equine infections anemia : Pathogenesis of persistent viral infection ".
Perspectives in Virology, 1973, 8 : 229-247.

93.- Mc GUIRE (T.C.).- " Hemolysis in equine infections anemia ".
Fed. Proc., 1968, 27 : 723.

94.- Mc GUIRE (T.C.), HENSON (J.B.), QUIST (S.E.).- " Viral induced hemolysis in equine infections anemia ".
Am. J. Vet. Res., 1969, 30 : 2091-2097.

95.- Mc GUIRE (T.C.) and HENSON (J.B.).- " The detection of intravascular hemolysis in horse ".
Brit. Vet. J. , 1969, 125 , V.

96.- Mc GUIRE (T.C.), HENSON (J.B.) and BURGER (D.).-" Complement (C_3) coated red blood cells following infection with the virus of equine infections anemia ".
The Journal of Immunology, 1969, 103, n°2 : 293-299.

97. - Mc GUIRE (T.C.) and GORHAM (J.R.).- " Cold hemagglutinins and complement coated red bloods cells in equine infections anemia ".
Fed. Proc., 1969, 28 : 425.

98.- Mc GUIRE (T.C.) and HENSON 'J.B.).- " The pathogenesis of anemia in equine infections anemia ".
In Proceedings of the First International symposium on equine hematology. May 28-30 th, 1975 ; U.S.A.
Am. Asso. Eq. Pract . , 1977 : 374-382.

99.- Mc GUIRE (T.C.), HENSON (J.B.), QUIST (S.E.).- " Impaired bone marrow response in equine infections anemia ".
Am.J. Vet. Res., 1969, 30 : 2099-2104.

100.- Mc GUIRE (T.C.), POPPIE (M.J.).- " Hypogammaglobulinemia and thymic hypoplasia in horses : a primary combined immunodeficiency disorder ".
Infection and Immunity, 1973, 8 : 272-277.

101.- Mc GUIRE (T.C.), POPPIE (M.J.), BRANKS (K.L.).- " Combined (B = and T-Lymphocyte) immunodeficiency : a fatal genetic disease in Arabian foals ".
J.A.V.M.A., 1974, 164, n°1: 70-76.

102.- Mc GUIRE (T.C.), BANKS (K.L.), POPPIE (M.J.).- " Combined immunodeficien in horses : characterization of lymphocyte defect ".
Clinical immunology and Immunopathology., 1975, 3 : 555-566.

103.- Mc GUIRE (T.C.), POLLARA (B.), MOORE (J.J.) and POPPIE (M.J.).- " Evaluation of adenosine deaminase and other purine salvage pathway enzymes in horses with combined immunodeficiency ".
Infection and immunity, 1976, 13, n°3 : 995-997.

104.- Mc GUIRE (T.C.), BANKS (K.L.), DAVES (W.C.).- " Alterations of the thymus and other lymphoid tissue in young horses with combined immunodeficiency."
American Journal of Pathology, 1976, 84, n°1 : 39-49.

105.- Mc GUIRE (T.C.), POPPIE (M.J.), BANKS (K.L.).- " Hypogammaglobulinemia predisposing to infection in foals ".
J.A.V.M.A., 1975, 166 : 71-75.

106.- Mc GUIRE (T.C.), BANKS (K.L.), EVANS (D.R.), POPPIE (M.J.).- " Agammaglobulinemia in a horse with evidence of functional T. lymphocytes ".
American Journal of Veterinary Research, 1976, 37, n°1 : 41-46.

107.- Mc PHERSON (F.A.), LAWSON (G.H.K.).- " Some aspects of chronic pulmonary diseases of horses and methods used in their investigation ".
Eq. Vet.J., 1974, 6, n°1 : 1-6.

108.- Mc PHERSON (F.A.), LAWSON (G.H.K.), MURPHY (J.R.), NICHOLSON (J.M.) and FRASER (J.A.).- " Chronic obstructive pulmonary disease (C.O.P.D.) : Identification of affected horses ".
Eq. Vet. J., 1978, 10, n°1 : 47-53.

109.- MANSMANN (R.A.), OSBURN (B.I.), WEAT (J.D.), FRICK (O.).- " Chicken hypersensitivity pneumonitis in horses ".
J.A.V.M.A., 1975, 166, n°7 : 673-677.

110.- MARCENAC (J.).- " Leptospiroses et ophtalmies du cheval ".
Rev. Path. comp., 1954, 54 : 480-487.

111.- MAROLT (J.).- " Periodic ophthalmia as a symptom of viral diseases of horses and cattle ".
Deutsche Tierärztliche Woschenschrift, 1968, 75 : 187-193.

112.- MAROLT (J.), CVETNIC' (S.), MOLAN (M.).- " Haemagglutination-inhibiting antibodies against myxovirus para-influenza 3 in the serum of horses and cattle with periodic ophthalmia ".
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift., 1966, 73 : 390-392.

113.- MARTIN (B.R.), LARSON (K.A.).- " Immune response of equine fetus to coliphage T_2 ".
Am. J. Vet. Res., 1973, 34: 1363-1364.

114.- MATHALY (L.).- " Observations faites au cours d'une période de recensement (en 1921). Fréquence de la fluxion périodique sur les animaux présentés."
Bull. Soc. Cent. Méd. vét., 1921, TLXXIV : 468-470.

115.- MERCIER Patrick.- " Les immunoglobulines dans l'espèce équine ".
Thèse Méd. Vét. Toulouse, 1977 , n°82.

116.- MOLINA Claude." Immunopathologie bronchopulmonaire ".
Paris : Masson et Cie., 1973, 295 p.

117.- MORAILLON (J.Y.).- " A propos de l'étiologie de la fluxion périodique des yeux du cheval ".
Pratique vétérinaire équine, 1969, 1, n°4 : 123-126.

118.- MORIARTY (K.M.), BROWN (M.E.) and SUTTON (R.M.).- " An anaemic state in a horse associated with a cold-acting antibody ".
New Zealand Veterinary Journal, 1976, 24, n°5 : 85-92.

119.- MUSET Claude." Etudes des réactions anaphylactiques chez le cheval. Action des antihistaminiques et de la cortisone. Transmission des anticorps anaphylactiques chez le cheval, le cobaye, le lapin". Thèse Méd. Vét. Alfort, 1958.

120.- NICOLAS (E.).- " Fluxion périodique et rhédibition ". Bull.Soc. Cent. Méd. Vét., 1905, TLIX : 571-576.

121.- OBEL (N.J.) and SCHMITERLOW (C.G.).- " The action of histamine and other drugs on the bronchial tone in horses suffering from alveolar emphysema (Heaves)". Acta pharm., 1948, 4 : 71-80.

122.- PARRY (H.B.), DAY (F.T.) and CROWHURST (R.C.).- " Diseases of new-born foals : 1. Haemolytic disease due to iso-immunization of pregnancy". Vet. Rec., 1949, 61, n°30 : 435-441.

123.- PILET (Ch.) et TOMA (B.).- " Immunopathologie et médecine animale ". Econ. Med. Ani., 1965, 6, n°5 : 305-322.

124.- PERRYMAN (L.E.), GORHAM (J.R.).- " The mixed lymphocyte reaction in combined immunodeficiency of horses ". Fed. Proc., 1977, 36, 3 : 1210.

125.- PERRYMAN (L.E.), Mc GUIRE (T.C.), HILBERT (B.J.).- " Selective Ig M deficiency in foals ". J.A.V.M.A., 1977, 170 , 2 : 212-215.

126.- PERRYMAN (L.E.), Mc GUIRE (T.C.), BANKS (K.L.), HENSON (J.B.).- " Decreased C_3 levels in chronic virus infection : equine infections anemia ". J. Immunol., 1971, 106, 4 : 1074-1078.

127.- Mme PODLIACHOUK (L.).- " Les Ag des groupes sanguins des équidés et leur transmission héréditaire ". Thèse Doctorat Es-Science. Paris - 5 Mai 1957.

128.- Mme PODLIACHOUK (L.).- " Nature des Ac agglutinants et hémolysants ". Transfusion, 1964, 7 : 369-370.

129.- POPPIE (M.J.) and Mc GUIRE (T.C.).- " Combined immunodeficiency with failure of colostral immunoglobulins transfer in foals ". Vet. Rec., 1976, 99, 3 : 44-46.

130.- POPPIE (M.J.), Mc GUIRE (T.C.).- " Combined immunodeficiency in foals of arabian breeding : Evaluation of mode of inheritance and estimation of prevelance of affected foals and carrier mares and stallions ". J.A.V.M.A., 1977, 170, 1 : 31-33.

131.- ROBERTS (M.C.).- " Equine immunoglobulins and the equine immune system ". Veterinary annual, 1975, 15 : 192-203.

132.- ROBERT (P.), Mc COMBS (M.D.).- " Diseases due to immunologic reactions in the lungs ". The new england Journal of Medicine, 1972, 286, 22 et 23, 1186-1194 et 1245-1252.

133.- ROBERTS (R.C.) and MOORE (V.L.).- " Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis ". American Review of Respiratory Disease, 1977, 116, 6 , 1075-1090.

134.- ROBERTS (S.R.).- " Etiology of equine periodic ophthalmia ".
Am. J. ophtal., 1963, 55 : 1049-1055.

135.- ROITT (Ivan).- " Immunologie. Mécanismes essentiels ".
Edition française - Villeurbanne : Simep-éditions, 1975, 260 p.

136.- ROSSI (P.).- " Fluxion périodique du cheval et brucellose ".
Bull. Acad. Vet., 1952, 25 : 337-342.

137.- ROSSI (P.) et Mme KOLOCHINE-ERBER (B.).- " Iridocyclites des équidés et leptospiroses ".
Rev. Path. Gen. Comp., 1954, 65 : 432-479.

138.- ROTHENBACHER (H.J.), ISHIDA (K.), BARNER (K.D.).- " Equine infections anemia Part II.- : The sideroleukocyte test as an aid in the clinical diagnosis ".
Vet. Med., 1962, 57 : 886-820.

139.- RUCKEBUSH Yves.- " Etude embryologique et anatomique du thymus chez les équidés domestiques ".
Thèse Méd. Vét. Lyon, 1956.

140.- SAURINS (V.R.), ELLIS (B.M.), WODDEL (Co H.).- " The immunologic response to equine infections anemia ".
J.A.V.M.A., 1969, 155 : 345-349.

141.- SCHWARTZMANN (U.) and GERBER (H.).- " Studies on the actiology of chronic lung disease of the horse ".
Zentralblett für Veterinärmedizin, 1972, 19 A , 2 : 89-101.

142.- SCOTT (A.M.), JEFFCOTT (L.B.).- " Haemolytic disease of the Newborn foal".
Vet. Rec., 1978, 103 : 71-74.

143.- SONODA (M.) and MORI (K.).- " Clinical and haematological observations on expérimental immunohemolytic anemia in horses ".
Exp. Rep. Eq. Health Laboratory, 1976, 13 : 50-59.

144.- SOVA (Z.).- " The relation between leptospirosis of horses and iridocyclochorioiditis recidivans ".
Veterinárni Medicina, 1964, 9 : 295-302.

145.- SPLITTER (G.A.), Mc GUIRE (T.C.).- " Evaluation of functional thymic hormone activity in severe combined immunodeficiency horses ".
Fed. Proc., 1977, 36, 3 : 1294.

146.- SQUIRE (R.A.).- " Equine infections anemia : a model of immunoproliferative disease ".
Blood, 1968, 32 : 157-169.

147.- SQUIRE (R.A.), MONTALI (R.J.), BUSH (M.).- " Pathogenetic aspects of equine infections anemia ".
J.A.V.M.A., 1969, 155 : 335-358.

148.- STOFFEL (J.M.).- " Observations sur la présentation et le traitement de la fluxion périodique des yeux du cheval ".
Gaceta Veterinaria, 1959, 21 : 220-230.

149.- SUÁREZ-CHACÓN (R.), SUÁREZ (M.) and BIANCO (M.).- " Clinical immunology : a reappraisal and new classification ".
Clinical Immunology and Immunopathology, 1978, 11 : 30-38.

150.- SUGIURA (T.), USHIMI (C.) and YAMAMOTO (S.).- " Changes in immune glubulin levels in horses with infections anemia ".
J. of the Jap. vet. Med. Asso., 1976, 29, 9 : 494-498.

151.- THOMPSON (D.B.), STUDDERT (M.J.).- " Isolation of an adenovirus from an arabian foal with a combined immunodeficiency disease ".
Australian Veterinary Journal, 1976, 52, 10 : 435-437.

152.- THOMPSON (D.B.), STUDDERT (M.J.), BEILHARZ (R.G.), LITTLEJOHNS (I.R.).- " Inheritance of a lethal immunodeficiency disease of arabian foals ".
Australian veterinary Journal, 1975, 51, 3 : 109-113.

153.- THOMMERSHAUSEN-SMITH (A.), STORMONT (C.), SUZUKI (Y.).- " Alloantibodies; their role in equine neonatal isoerythrolysis ".
in Proceedings of the First International Symposium on Equine Hematology. May 28-30 th, 1975, U.S.A.
Am. Asso. Eq. Pract., 1977 : 349-355.

154.- TOMA Bernard."Contribution à l'étude immunologique de l'anémie infectieuse ".
Thèse de Doctorat es Sciences Naturelles. Paris, 1975.

155.- VAERMAN (J.P.), QUERINJEAN (P.), HEREMANS (J.F.).- " Studies on the Ig A system of the horse ".
Immunology, 1971 : 443-454.

156.- WEDGWOOD (R.J.).- " Commentaries : Immunodeficiency and Immunobiology ".
Pediatrics, 1971, 47, 5 : 801-806.

157.- WIGHT (P.A.L.).- " The induction of experimental uveitis by means of adjuvant and ocular antigens in the domestic foal ".
The journal of Pathology and Bacteriology, 1968, 95, 2 : 383-390.

158.- WILKINS (R.J.), HURVITZ (A.I.), DODDS (L.W.J.).- " Immunologically mediated thrombocytopenia in the dog ".
J.A.V.M.A., 1973, 163 : 277-282.

159.- WILLIAM (G.), ANDBERG (B.S.), BOYD (W.L.), CODE (C.F.).- " Syndrome of temporary alveolar pulmonary emphysema (Heaves) in the horse following intravenous injection of histamine ".
J.A.V.M.A., 1941, 28 : 285-287.

160.- WILLIAMS (R.D.).- " Equine uveitis : a model system for study of immunologically-mediated tissue injury ".
Diss. Abst. Inter., 1973, 33ß, 9 : 4578-4579.

161.- WISPELAERE Michel .- " Les phénomènes d'hypersensibilité chez les carnivores."
Thèse Med. Vét. Lyon, 1978 , n°24.

162.- WOOD (R.M.), DAVIS (G.R.).- " The correlation of periodic ophthalmia with leptospira agglutinins in horses ".
Am.J. ophthal., 1950, 33 : 961-962.

163.- YOSHIO (O.), KATSUHIRO (M.).- " Characteristic and roles of red cell auto-antibodies in equine infections anemia ".
Jap. J. Vet. Sci., 1970, 32 : 217-226.

Imprimé au Cercle des Elèves E.N.V.A.